

Physiologie humaine

3^e édition

Hervé Guénard

Bernard Bloufès, Michel R. Boisseau,
François Carré, Jacques Demotes-Mainard,
Philippe Devillier, Jacques Hanoune,
Alain Hart, Jean-René Lacour, Yvon Lamour,
Richard Le Naour, Bernard Lévy,
Roger Marthan, François Mion,
Michel Pallard, Bernard Swynghedauw,
Pierre Varène, Jean-Didier Vincent



éditions pradel

من صنع إليكم معروفا فكافئوه

فإن لم تجدوا ما تكافئونه

فادعوا له حتى تروا أنكم قد كافأتموه

Chapitre 1 Physiologie de la Membrane Cellulaire

Roger Marthan

INTRODUCTION

La membrane cellulaire, également appelée membrane plasmique, est une structure qui délimite deux compartiments, le compartiment extracellulaire et le compartiment intracellulaire. Cette membrane est le support de la morphologie cellulaire et donc de la morphologie de l'être vivant, déterminée par la juxtaposition de ses cellules. Elle contient des phospholipides et des protéines et son épaisseur est de 4 à 5 nm.

La membrane cellulaire a des fonctions variées et fondamentales pour le maintien de la vie cellulaire dans des domaines variés. D'une part, elle joue le rôle de *barrière de diffusion*, de frontière physique entre milieux extra- et intracellulaire et participe ainsi au maintien des différences de concentration de certaines substances entre ces deux milieux. D'autre part, elle assure le *transport* de certaines molécules. Ces transports contribuent eux aussi au maintien de la composition du milieu intracellulaire nécessaire au bon déroulement des réactions biochimiques intracellulaires. Enfin, elle joue un rôle dans la transmission de l'information entre les milieux extra- et intracellulaire, et également de cellule à cellule. Dans ce domaine de *la transmission de l'information*, les membranes des cellules excitables (par exemple neurones, muscles squelettiques, cœur, muscles lisses...) jouent un rôle tout à fait fondamental dans le couplage entre leur propre excitation et la réponse physiologique de la cellule (par exemple libération de neuromédiateurs, contraction musculaire...).

[Retour au début](#)

RAPPELS SUR LA STRUCTURE DE LA MEMBRANE CELLULAIRE

Composition chimique

La membrane plasmique est constituée de lipides et de protéines. L'analyse de la composition des membranes plasmiques pose le problème de leur isolement des autres constituants cellulaires. Ceci est très facile pour les globules rouges du sang qui sont des cellules sans noyau ni organite intracytoplasmique et qui ne contiennent qu'une solution riche en hémoglobine. Leur membrane cellulaire peut être fragmentée par choc osmotique permettant la libération du milieu intracellulaire. Un culot de membrane cellulaire est alors isolé après centrifugation. La préparation de membrane cellulaire à partir d'autres types de cellules est plus difficile. La destruction de la cellule permet d'obtenir des membranes d'origines différentes (membrane plasmique + membrane des organites intracytoplasmiques). On peut séparer secondairement la membrane cellulaire des autres membranes en se basant sur les différences de densité entre les membranes d'origines différentes.

Lipides

Les lipides, qui représentent selon les cas un à deux tiers du total des

constituants membranaires, sont ambiphiles, c'est-à-dire que leurs molécules ont un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe. La partie hydrophobe est souvent constituée par un acide gras et la partie hydrophile par un phospholipide ou un glycolipide. On retrouve également une proportion d'environ 25% de cholestérol.

Protéines

Les protéines membranaires sont très variées. Elles jouent un rôle fondamental dans les fonctions spécifiques des membranes cellulaires. Elles sont actuellement mieux connues grâce à la technique de solubilisation et d'électrophorèse sur gel. On les sépare des lipides environnants à l'aide d'un détergent, puis on les isole par électrophorèse sur gel de polyacrylamide. Leur migration, sous l'influence d'un champ électrique, dépend de leur poids moléculaire. Elles sont actuellement classées en protéines périphériques et protéines intégrales. Les protéines périphériques sont simplement liées, par des forces électrostatiques et des ponts hydrogène, à l'une des deux faces de la membrane, contrairement aux protéines intégrales qui pénètrent au sein de la membrane ou peuvent même la traverser de part en part.

Architecture de la membrane

Bicouche lipidique

Les lipides sont organisés en une double couche du fait des propriétés ambiphiles des molécules qui les constituent. En effet, lorsque des molécules ambiphiles sont mises en solution dans un milieu aqueux, elles tendent à s'agréger pour laisser leur pôle hydrophile exposé au milieu aqueux et dissimuler le pôle hydrophobe au sein de l'agrégat. Cette agrégation de lipides ambiphiles peut se faire soit de manière sphérique, dans des *micelles*, soit en *bicouche* (Fig. 1.1).

Les lipides membranaires (*phospholipides* et *glycolipides*) ont spontanément tendance à former des bicouches qui se referment sur elles-mêmes afin d'éviter l'exposition de leurs pôles hydrophobes au milieu aqueux environnant. Cette disposition des lipides en bicouches confère à la membrane des propriétés biologiques importantes.

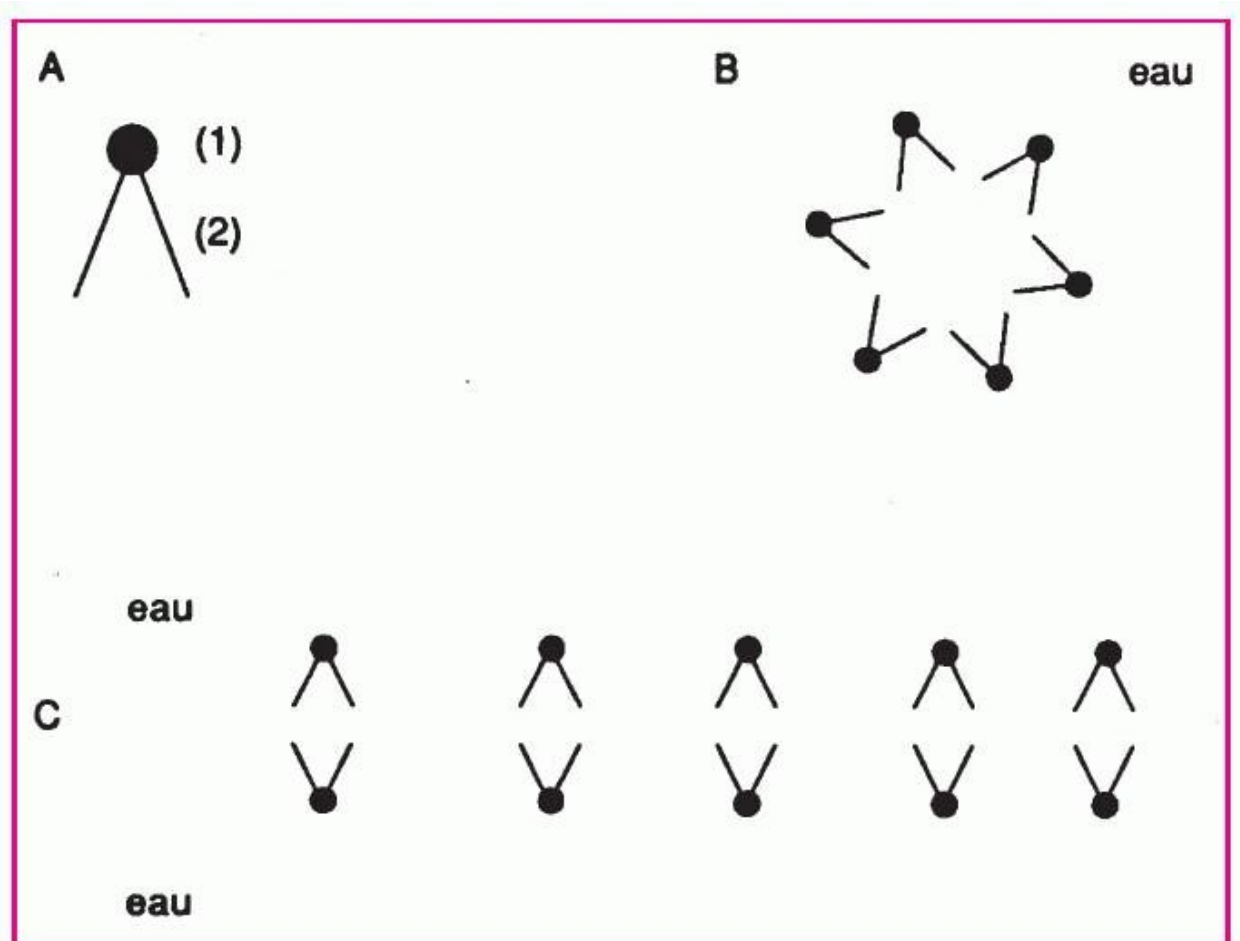


Figure 1.1 Bicouche lipidique. A. représentation schématique d'un lipide membranaire avec son pôle hydrophile (1) et son pôle hydrophobe (2). B. et C. dans un milieu aqueux, ces lipides peuvent s'organiser en micelles sphériques (B) ou en bicouche (C), pour n'exposer au milieu aqueux que les pôles hydrophiles.

La présence de cholestérol dans les membranes cellulaires stabilise la bicouche lipidique. En effet, les molécules de cholestérol s'orientent au sein de la bicouche, le noyau stéroïde rigide s'insérant entre les parties hydrophobes proches des parties hydrophiles des lipides membranaires.

La bicouche lipidique de la membrane cellulaire est asymétrique. D'une part, la distribution des charges électriques est différente entre les couches externe, en contact avec le milieu extracellulaire et interne, en contact avec le milieu intracellulaire. D'autre part, les glycolipides se localisent toujours à la face externe de la membrane, exposant leurs groupes glycosiques à la surface de la cellule.

Enfin, la bicouche lipidique sert de solvant pour les protéines membranaires.

Modèle de Singer et Nicolson

L'architecture de la membrane cellulaire est actuellement comparée à une «mosaïque fluide» (Singer et Nicolson, 1972), ce qui rend compte du fait que la membrane cellulaire n'est pas une structure figée. Les lipides sont mobiles au

sein de la bicouche, mais le passage de lipides d'une couche à l'autre est exceptionnel, les mouvements s'effectuant plutôt au sein de la même couche. Il y a donc une diffusion latérale des lipides qui confère à la bicouche la fluidité d'un liquide. Cette fluidité autorise les déplacements des protéines au sein de la bicouche. Une représentation schématique de cette architecture est donnée dans la figure 1.2 .

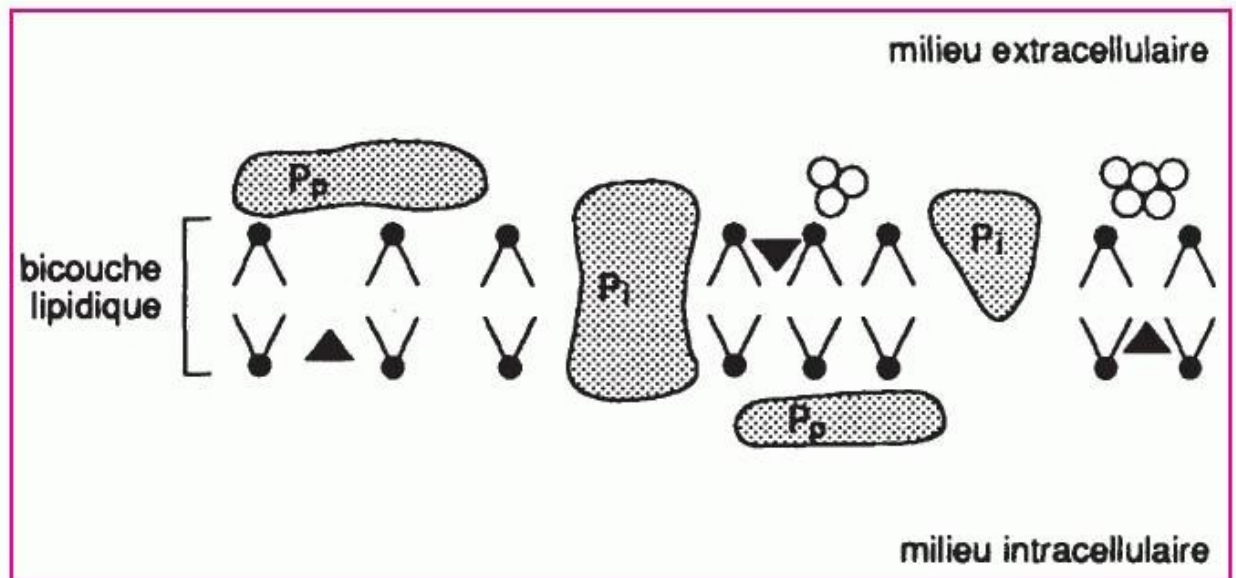


Figure 1.2 Schéma de l'architecture membranaire. Au sein de la bicouche lipidique, des molécules de cholestérol (▼) s'orientent et stabilisent la bicouche. Les protéines périphériques (Pp) (hydrosolubles) sont situées de part et d'autre de la bicouche. Les protéines intégrales (Pi) pénètrent dans la bicouche et

peuvent même la traverser. Les groupements glycosylés () sont toujours orientés vers le milieu extracellulaire.

La membrane cellulaire est formée de lipides et de protéines. Les lipides sont organisés en une double couche qui sert de solvant pour les protéines membranaires. La membrane cellulaire n'est pas une structure figée: elle est décrite comme une «mosaïque fluide».

[Retour au début](#)

TRANSPORTS MEMBRANAIRES

Définitions

Les transports membranaires sont habituellement mesurés en terme de *flux* ou transport de matériel à travers une unité de surface par unité de temps (par exemple pmol.cm²/s). C'est un débit massique par unité de surface. Un flux transmembranaire a un sens et il est souvent utile de parler en terme de *flux net*, c'est-à-dire de différences entre flux unidirectionnels de sens différents. Si $J_{1,2}$ est le flux unidirectionnel entre un compartiment 1 et un compartiment 2

séparés par une membrane et si $J_{2,1}$ est un flux unidirectionnel de sens opposé, le flux net transmembranaire sera $J_{net} = J_{1,2} - J_{2,1}$.

Le terme *d'état stationnaire* est appliqué à un flux ou à une concentration de substance qui a atteint une valeur constante ne variant plus en fonction du temps.

L'équilibre électrochimique d'une substance transportée est atteint lorsque son flux net est égal à 0 et que ses transferts transmembranaires sont uniquement *passifs*, ce qui signifie qu'ils ne dépendent pas directement d'un apport énergétique fourni par le métabolisme cellulaire. La diffusion ou la migration d'ions dans un champ électrique sont des exemples de transferts passifs. À l'opposé, les *transports actifs* dépendent d'un apport énergétique fourni par le métabolisme. La force responsable d'un transport actif a les caractéristiques suivantes: elle est localisée au sein de la membrane; elle influence *directement* le mouvement de la substance transportée; elle existe et est maintenue grâce à la consommation d'énergie provenant du métabolisme.

Ainsi, une force responsable d'un transport actif convertit une énergie fournie par des réactions biochimiques en un mouvement de particules à travers la membrane.

Différentes modalités du transport transmembranaire

Le passage d'une substance à travers la membrane dépend d'une part de l'amplitude des forces responsables du passage, d'autre part de la *facilité* avec laquelle la substance traverse la membrane (cette facilité peut s'exprimer comme une *perméabilité* ou une *conductance*).

Les modalités de passage transmembranaire sont schématiquement de trois types: passage direct (avec ou sans transporteur), passage à travers des pores, pinocytose.

Passage direct

Ce type de passage concerne les substances qui peuvent traverser les structures membranaires. Il dépend donc de la solubilité de la substance transportée dans les lipoprotéines membranaires. Cette solubilité détermine la concentration membranaire de la substance. Le coefficient de partition est le rapport des concentrations de la substance dans la membrane (C_m) et dans le milieu extra- (C_e) ou intracellulaire (C_i) (C_m/C_e ou C_m/C_i). Si ce coefficient est élevé, la concentration intramembranaire sera élevée, générant un flux transmembranaire important.

Du fait de la forte teneur en lipides de la membrane cellulaire, ce sont surtout les substances organiques liposolubles et les gaz dissous qui utiliseront ce type de transport.

Un passage direct est également possible pour des substances peu liposolubles, sous réserve que celles-ci disposent, à l'intérieur de la membrane, d'un «transporteur» pouvant les fixer. Ce type de transport, qui concerne des substances à faible coefficient de partition, est également appelé diffusion

facilitée (Fig. 1.3).

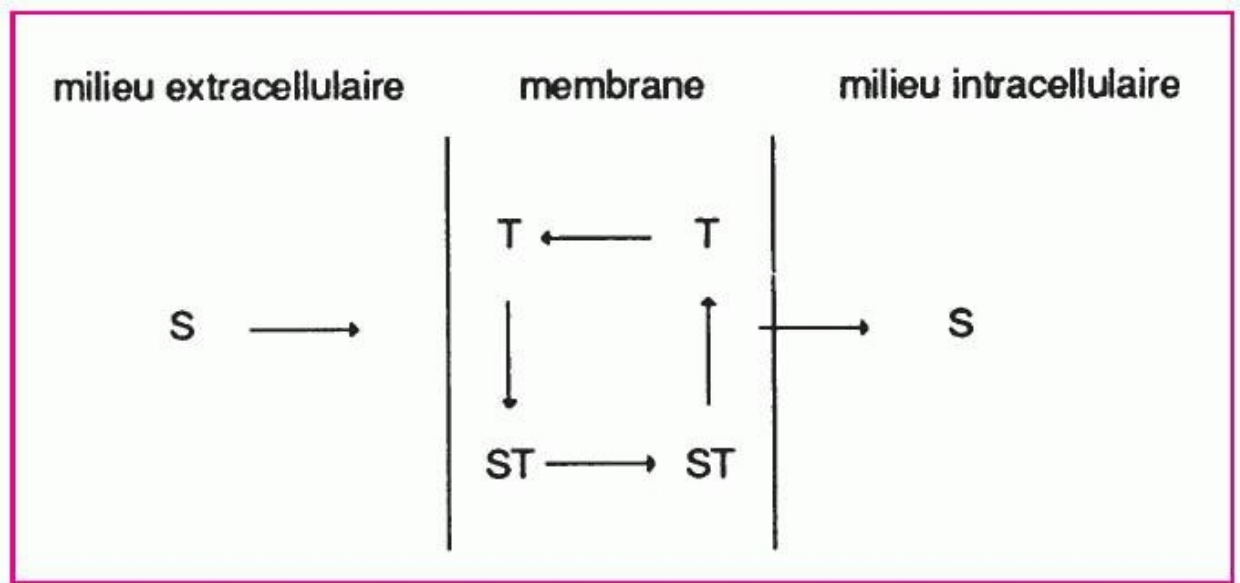


Figure 1.3 Passage direct de la substance (S) à l'aide d'un transporteur (T).

Transport à travers des pores

Ce type de transport est particulièrement important car il concerne des substances non liposolubles comme l'eau, les électrolytes ou les hydrates de carbone. Il s'effectue à travers des pores de diamètre déterminé plus souvent qu'à travers les structures membranaires proprement dites (Fig. 1.4).

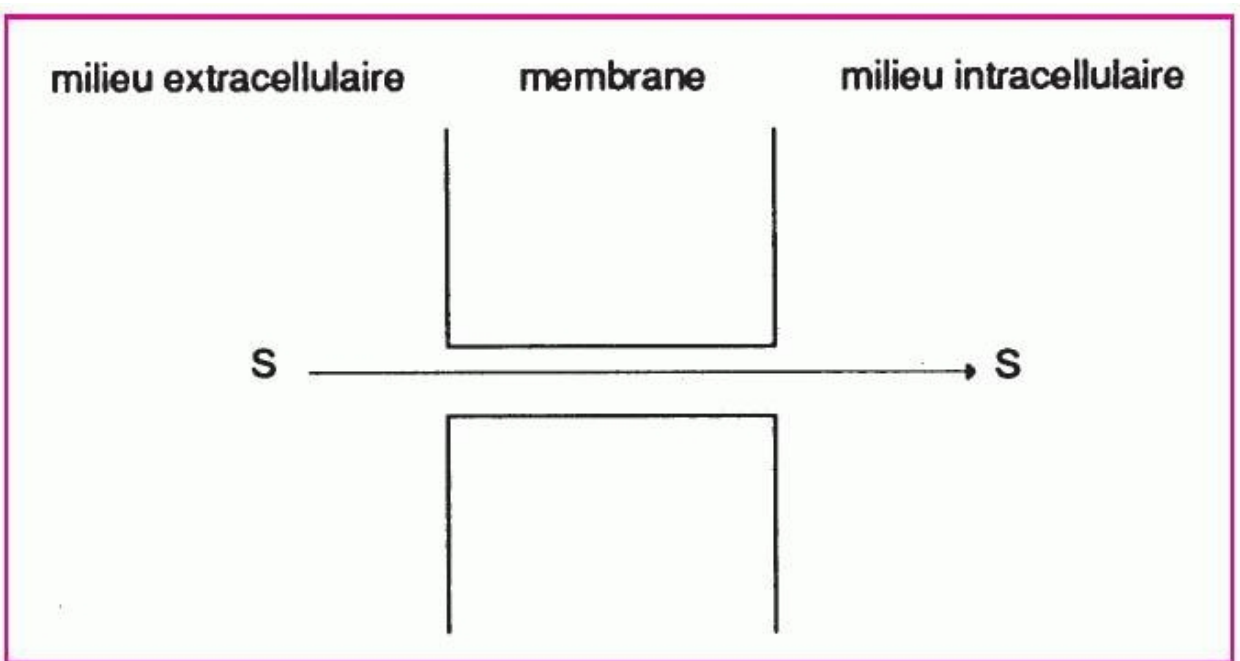


Figure 1.4 Passage de la substance (S) à travers un pore.

Le diamètre du pore joue un rôle fondamental dans le transport qu'il peut assurer.

Les pores sont souvent appelés canaux, ces deux termes désignant la même modalité de transport transmembranaire. Cependant le terme «pores» est utilisé plus fréquemment pour décrire des structures non sélectives qui permettent le passage de toute substance ayant un diamètre inférieur à celui du pore. Les pores qui permettent plus spécifiquement le passage d'ions sont, quant à eux, appelés *canaux ioniques*.

Pinocytose

Ce type de transport fait intervenir la capture de la substance sur une face de la membrane, dans une vésicule qui migre à l'intérieur de la membrane et relibère la substance sur la face opposée (Fig. 1.5). Il intéresse essentiellement les grosses particules.

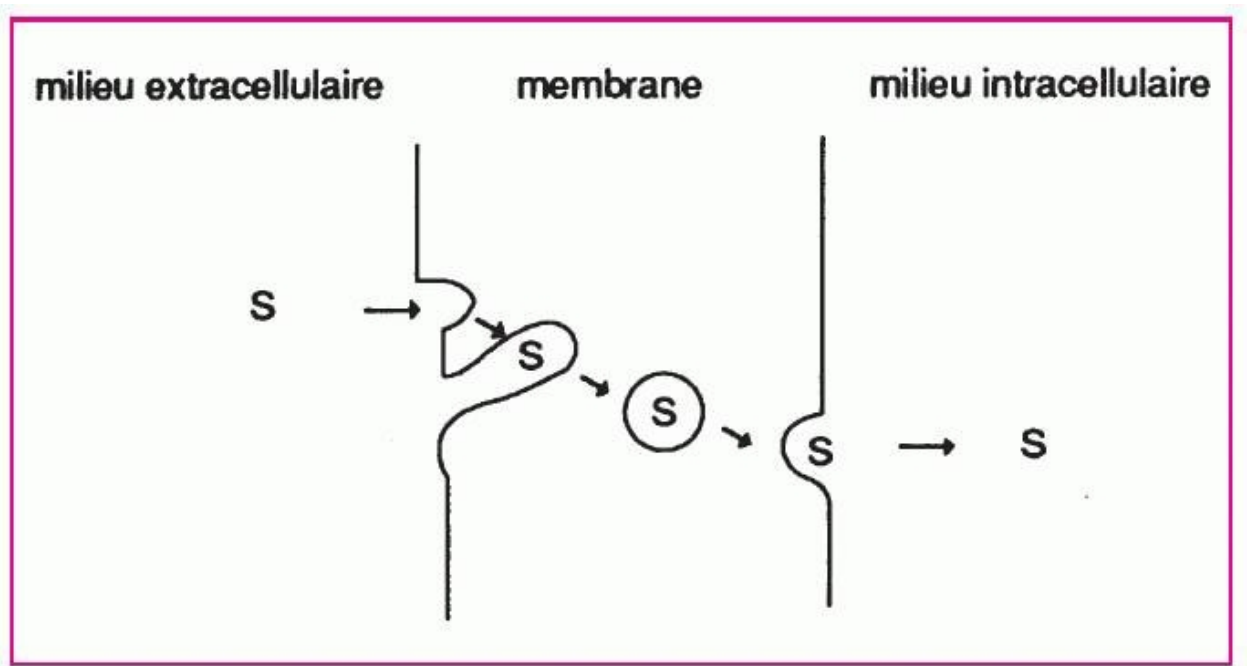


Figure 1.5 Passage de la substance (S) par pinocytose.

Transport passif

Diffusion

La diffusion est le reflet de l'agitation thermique des molécules d'un fluide (gazeux ou liquide). Elle tend à réaliser un état d'équilibre. Si l'on considère que la membrane cellulaire sépare le milieu extracellulaire du milieu intracellulaire dans lesquels les concentrations respectives d'une même substance sont C_e et C_i , le flux unidirectionnel du milieu extra- vers le milieu intracellulaire est proportionnel à C_e , avec un coefficient de proportionnalité p , qui est la perméabilité de la membrane. On a alors $J_{e,i} = pC_e$. Il en est de même pour $J_{i,e} = pC_i$. Le flux net est donc $J = p(C_e - C_i)$. La perméabilité est proportionnelle au

coefficient de diffusion $\bar{D}$ de la substance dans la membrane et

inversement proportionnelle à l'épaisseur de la membrane x_o , soit $p = \bar{D} / x_o$. Le coefficient de diffusion traduit le rapport entre l'énergie nécessaire à la particule pour traverser la membrane et son énergie thermique. Si la barrière d'énergie d'une membrane est faible, son coefficient de diffusion sera élevé, c'est-à-dire que la probabilité pour une particule donnée d'avoir suffisamment d'énergie pour traverser cette membrane sera grande. Enfin, il faut noter que le flux est rapporté à une unité de surface S .

$$J = \frac{\bar{D}}{x_o} (C_e - C_i)$$
 est l'équation qui exprime la diffusion à travers l'ensemble

d'une membrane dont le coefficient de diffusion moyen est $\bar{D}$. Si l'on ne veut étudier la diffusion qu'à travers une portion de la membrane Δx seulement,

il faut exprimer le flux net sous la forme
$$J = - \frac{\bar{D}}{\Delta x} (\Delta C / \Delta x)$$
, où ΔC est la variation de concentration de part et d'autre de Δx . Le signe $(-)$ traduit le fait que le flux s'effectue dans le sens de la différence de concentration.

Si l'on poursuit le raisonnement pour des portions de membrane Δx de plus en plus fines, le rapport $\Delta C / \Delta x$ tend vers une limite qui est la dérivée de la variation de la concentration C en fonction du point considéré dans la membrane soit

$$dC/dx$$
 (pour $\Delta x \rightarrow 0$). Parallèlement, $\bar{D}$ (coefficient de diffusion moyen) tend vers D qui est la valeur exacte du coefficient de diffusion au point considéré, soit finalement
$$J = -D (dC/dx)$$
.

Notons qu'il s'agit d'une forme réduite de l'équation générale de la diffusion appliquée à la traversée de la membrane cellulaire, considérée comme une structure bidimensionnelle. La différence de concentration génère une force strictement perpendiculaire à la surface de la membrane dans le sens de son épaisseur (Fig. 1.6).

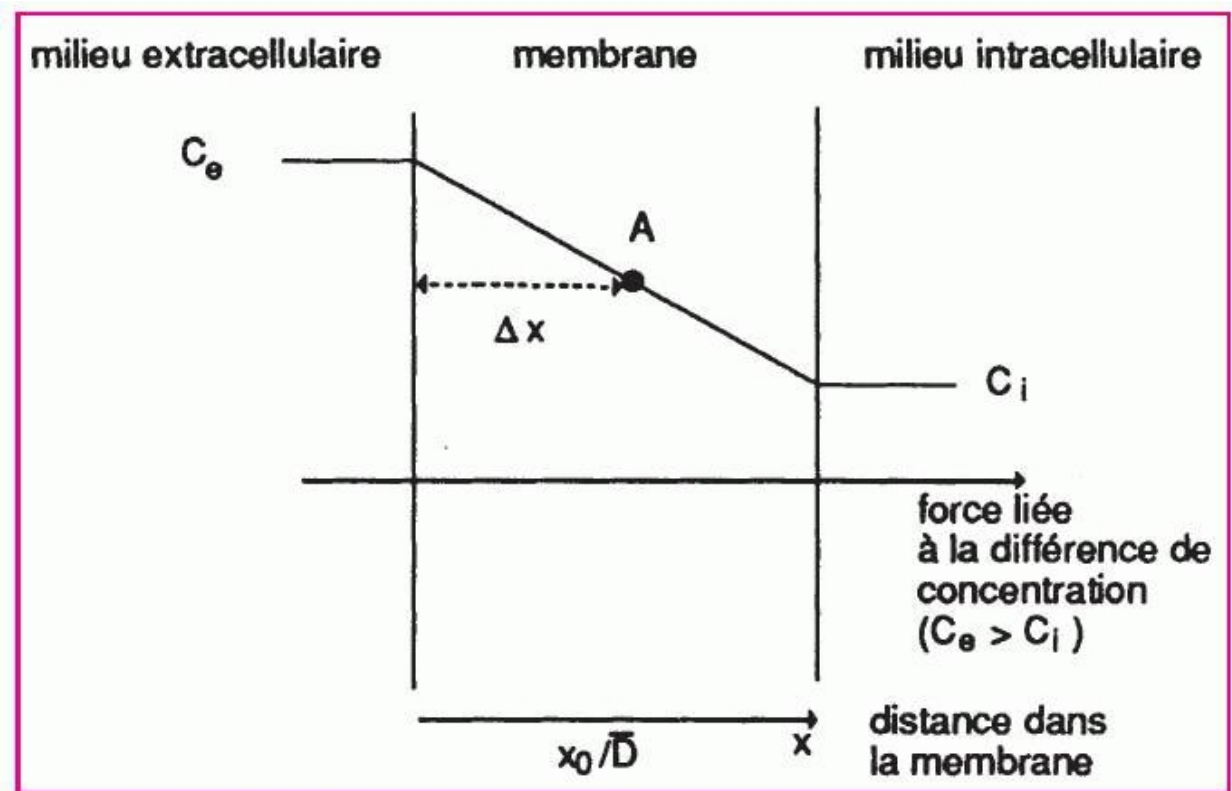


Figure 1.6 Diffusion d'une substance dont la concentration extracellulaire (C_e) est supérieure à la concentration intracellulaire (C_i). $\bar{D}$ est le coefficient moyen de diffusion pour la membrane d'épaisseur x_0 . Au point A, le flux est $= -D(dC/dx)$ où dC est la différence de concentration transmembranaire et D le coefficient de diffusion au point A.

Forces électriques

De part et d'autre de la membrane des cellules vivantes existe une différence de potentiel (les cellules sont polarisées) liée aux différences de concentrations ioniques entre les milieux intra- et extracellulaires. L'origine et le rôle de ces différences de concentrations ioniques dans la genèse du potentiel de membrane sont traités au chapitre des transports actifs. Cette différence de potentiel crée des forces qui s'exercent sur les particules chargées et qui se surimposent aux forces liées à l'agitation thermique des molécules. Du côté de la membrane chargé positivement (extracellulaire), les particules dont la charge est positive voient leur passage transmembranaire favorisé (elles sont repoussées par les charges de même signe et attirées par celles, négatives, de l'autre face de la membrane); il en va de même pour les particules dont la charge est négative du côté de la membrane chargé négativement (intracellulaire). Si V_e et V_i sont les potentiels sur les faces respectivement extra- et intracellulaire de la membrane, le flux net d'une particule chargée dont la concentration (C) est identique dans les milieux extra- et intracellulaire (ce qui permet de ne pas avoir à tenir compte du transport lié à la diffusion) s'écrit:

$J_{net} = z p_e C (V_e - V_i)$, où p_e est une perméabilité électrique (analogue à p , la perméabilité membranaire pour la diffusion) et z la valeur algébrique de la

valence de la particule chargée considérée (par exemple +2 pour l'ion calcium, -1 pour l'ion chlore) (Fig. 1.7).

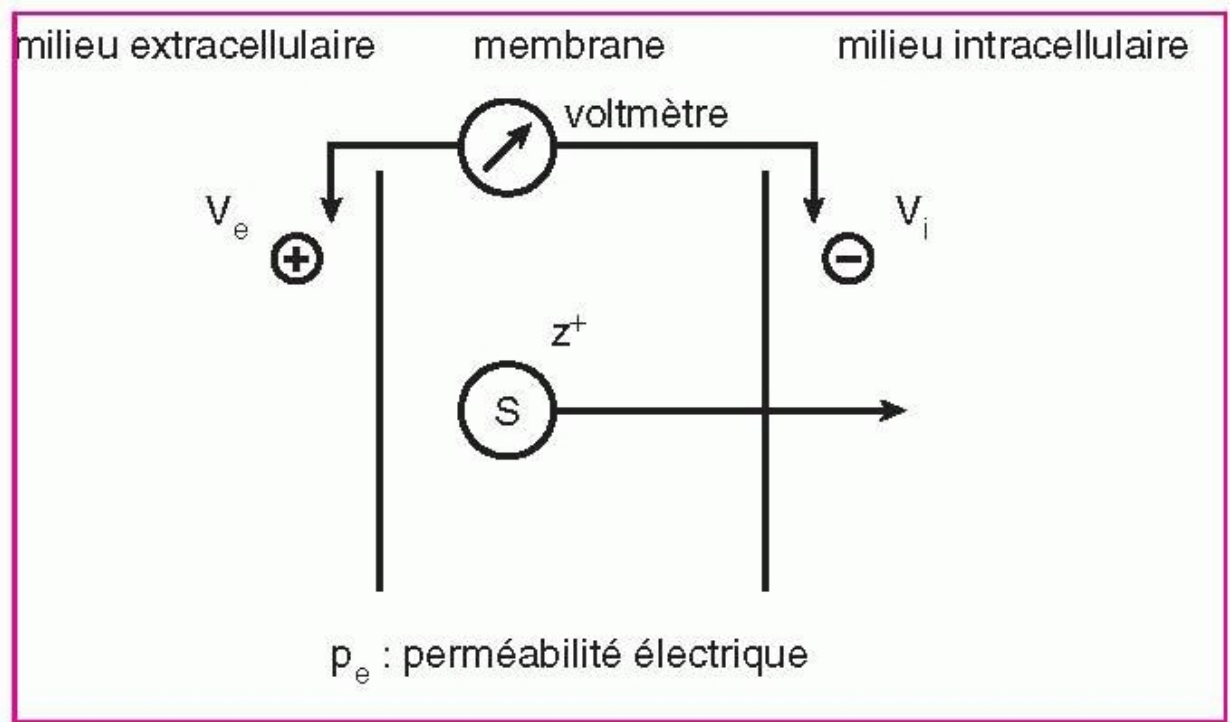


Figure 1.7 Passage d'une substance (S) chargée positivement (z^+) à travers une membrane de perméabilité électrique p_e , sous l'influence des forces électriques liées à la différence de potentiel: $V_e > V_i$; $= z p_e C (V_e - V_i)$.

Tout comme pour la diffusion, p_e tient compte des propriétés propres de la structure membranaire et son épaisseur, soit: $p_e = \eta / \Delta x$, où η est le coefficient de diffusion électrique. p_e traduit le rapport entre l'énergie acquise par la particule chargée du fait de la différence de potentiel et la barrière d'énergie liée à la structure membranaire.

Le flux net peut donc s'écrire:

$$J_{\text{net}} = (\eta / \Delta x) z C (V_e - V_i).$$

De même, comme pour la diffusion, le flux net peut être exprimé en un point particulier x de la membrane sous la forme différentielle suivante:

$$J = (- \eta z C) (dV/dx).$$

Un flux de particules chargées représente une densité de courant électrique (J), c'est-à-dire un courant (I) rapporté à une unité de surface (S) (exprimé habituellement en A/cm^2). Pour une espèce ionique, la densité de courant dépend bien sûr de la valence de l'ion considéré (z), mais aussi d'une constante (F), la constante de Faraday, qui exprime la charge transportée par mole d'ion univalent (96496 C) et de son flux net (J):

$$J = I/S = zF$$

$$Comme = z p_e C (V_e - V_i),$$

$$J = z^2 p_e F C (V_e - V_i).$$

Le terme $z^2 p_e F C$ caractérise une membrane considérée (p_e) pour une espèce ionique considérée (z, C). Il s'agit de la conductance de la membrane pour l'ion considéré que l'on note g , soit finalement:

$$J = g(V_e - V_i).$$

Il s'agit là d'une expression de la loi d'Ohm ($U = RI$ avec U : différence de potentiel; R : résistance = $1/g$; I : courant) appliquée à une membrane biologique.

La transmission de l'information dans les cellules excitables se fait grâce à l'entrée d'ions particuliers dans la cellule (voir infra, «Membrane cellulaire et transmission de l'information»). L'excitation de ces cellules augmente la conductance membranaire pour l'ion considéré, permettant ainsi son entrée dans la cellule. L'arrêt de l'excitation diminue la conductance, ce qui interrompt le flux ionique et donc l'information. Il existe de nombreux modulateurs des conductances ioniques membranaires utilisés actuellement en thérapeutique (par exemple bloqueurs des canaux calciques utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires).

Osmose et mouvements d'eau

L'eau peut également traverser la membrane, sous l'influence de deux types de pression: la pression dite hydrostatique et la pression osmotique.

Rôle de la pression hydrostatique

Si la pression n'est pas identique sur les deux faces de la membrane, l'eau s'écoule de la zone de haute pression vers la zone de basse pression, le flux net étant:

$$= p_L (Pr_e - Pr_i),$$

avec Pr_e et Pr_i , pressions extra- et intracellulaires et p_L , perméabilité hydrostatique de la membrane.

Pression osmotique

L'agitation thermique s'applique également aux molécules d'eau d'un fluide, et donc ces molécules peuvent traverser la membrane par un processus analogue à celui décrit au chapitre de la diffusion. Si la membrane sépare des milieux aqueux extra- et intracellulaires dont les concentrations en solutés sont différentes (cette concentration, ou nombre de moles de soluté par unité de volume de solution, s'appelle la molarité), l'eau tendra à se déplacer du milieu le moins concentré (où elle est la plus abondante) vers le milieu le plus concentré. Soit:

$$= p_{os} [a(H_2O)_e - a(H_2O)_i].$$

a_i , $a(\text{H}_2\text{O})_e$ et $a(\text{H}_2\text{O})_i$ représente l'activité thermodynamique de l'eau sur les faces extra- et intracellulaires de la membrane et P_{os} la perméabilité osmotique de la membrane.

L'activité thermodynamique d'une substance dissoute est directement proportionnelle à sa molarité. Donc, pour un soluté A dont le nombre de moles en solution dans de l'eau pure est m_A , la molarité est $m_A/(m_A + m_{\text{H}_2\text{O}})$.

Dans une solution où le nombre de moles de soluté est très petit par rapport à celui des molécules d'eau, $m_A/(m_A+m_{\text{H}_2\text{O}}) \approx m_A/m_{\text{H}_2\text{O}}$. Si l'on rapporte cela à 1 litre de solution, m_A devient alors la concentration molaire de A (C_A) et $m_{\text{H}_2\text{O}}$ est proche de 55,5 (nombre de moles d' H_2O par litre); ainsi, la molarité du soluté A est finalement $C_A/55,5 = 0,018 C_A = kC_A$.

De même, la molarité de l'eau, solvant de la solution contenant le soluté A, peut s'écrire $m_{\text{H}_2\text{O}}/(m_A+m_{\text{H}_2\text{O}})$ qui, lorsque m_A est très inférieur à $m_{\text{H}_2\text{O}}$, est proche de $1-(m_A/m_{\text{H}_2\text{O}}) = 1-kC_A$.

Pour une solution d'eau pure ($C_A = 0$), l'activité thermodynamique est donc 1 (définition de l'activité d'un solvant pur).

Au contraire, lorsque plusieurs solutés sont mis en solution, ils tendent à diminuer l'activité du solvant; l'activité thermodynamique de l'eau peut alors s'écrire:

$$a(\text{H}_2\text{O}) = 1 - k\Sigma C,$$

ΣC étant la somme des concentrations de l'ensemble des solutés de la solution.

Finalement:

$$= p_{os} [(1-k\Sigma C_e)-(1-k\Sigma C_i)]$$

$$= p_{os}k (\Sigma C_e - \Sigma C_i)$$

$$= p' (\Sigma C_e - \Sigma C_i), \text{ avec } p' = p_{os}k.$$

Cette activité thermodynamique est, pour une solution d'eau pure, égale par définition à 1. Elle diminue en fonction de la somme des concentrations des solutés présents dans la solution, soit $a(\text{H}_2\text{O}) = 1 - k \Sigma C$, où k est une constante et ΣC la somme des concentrations de l'ensemble des solutés dans la solution. M peut donc s'écrire:

$$= p_{os}k (\Sigma C_e - \Sigma C_i) \text{ ou, si } p' = p_{os}k$$

$$= p' (\Sigma C_e - \Sigma C_i).$$

On peut noter, dans cette formulation des mouvements d'eau liés aux forces osmotiques, qu'il n'y a pas de signe (-) ce qui traduit bien que le mouvement d'eau s'effectue du milieu à basse osmolarité vers celui à haute osmolarité. Par ailleurs, si les solutés peuvent traverser librement la membrane, la diffusion tend à équilibrer les concentrations de part et d'autre de la membrane, et donc à arrêter les mouvements d'eau de nature osmotique, lorsque l'égalisation des concentrations est atteinte. Ainsi, seules les membranes semiperméables

(perméables à l'eau et non à certains solutés) et les membranes équipées de systèmes de transport actif qui maintiennent les différences de concentration des solutés permettent la persistance des forces osmotiques.

La pression osmotique ne peut être mesurée directement par un appareil de mesure de pression. Sa valeur est en fait déduite en mesurant la pression hydrostatique qui la neutralise exactement.

Aspects quantitatifs globaux du transport passif: équation de Nernst

Les équations différentielles décrivant les flux nets liés à la diffusion et aux forces électriques ont été déjà vues. Elles sont $= -D (dC/dx)$ pour la diffusion et $= -\eta zC(dV/dx)$ pour les forces électriques.

La membrane offre une résistance similaire aux mouvements des particules, que leur source d'énergie soit l'agitation thermique ou la différence de potentiel; il existe donc une relation liant η et D . À température constante $\eta/D = F/RT$, F étant la constante de Faraday, T la température absolue mesurée en degré Kelvin ($0^\circ\text{C} = 273^\circ\text{K}$) et R la constante de gaz parfait exprimant l'énergie thermique par degré Celsius et par mole ($R = 8,31 \text{ J/mol/C}$). Ainsi, $= -\eta zC(dV/dx)$ s'écrit $= -(DF/RT)zC(dV/dx)$. L'équation générale des transports passifs est la somme des équations des transports par diffusion et dus aux forces électriques et, avec $\beta = F/RT$, elle s'écrit:

$$= -D [(dC/dx) + z\beta C(dV/dx)].$$

Ce qui équivaut à:

$$= -De^{-z\beta V} (d[Ce^{z\beta V}]/dx).$$

La grandeur $Ce^{z\beta V}$ est appelée activité électrochimique, c'est une concentration (C), pondérée par une expression tenant compte du potentiel ($e^{z\beta V}$).

À partir de cette équation générale, il est possible de retrouver l'équation de Nernst, utilisée pour le calcul de la différence de potentiel de membrane ou potentiel d'équilibre d'un ion considéré.

Supposons qu'un ion est en équilibre de part et d'autre de la membrane; son flux net est nul, et donc:

$$= 0 = -De^{-z\beta V} (d[Ce^{z\beta V}]/dx) \quad (1)$$

La solution de cette équation (voir paragraphe suivant en petits caractères) est $V_e - V_i = RT/zF \log (C_i/C_e)$ où les indices e et i désignent respectivement les milieux extra- et intracellulaire (équation de Nernst).

Pour que le produit des trois termes de l'équation (1) D , $e^{-z\beta V}$ et

$d(Ce^{z\beta V})/dx$ soit nul, il faut et il suffit que l'un d'eux le soit. D n'étant pas nul (la membrane est supposée perméable), $e^{-z\beta V}$ non plus, (le potentiel a une valeur finie), il faut donc que $d(Ce^{z\beta V})/dx$ soit nul. Ceci n'est possible que si la fonction $y = Ce^{z\beta V} = f(x)$ est une constante dont la dérivée est nulle. Ainsi, l'activité

électrochimique $C_e e^{z\beta V_e}$ doit être constante, quelle que soit la zone de la membrane considérée. Elle doit l'être en particulier de chaque côté de la membrane, soit $C_e e^{z\beta V_e} = C_i e^{z\beta V_i}$ avec C_e et C_i d'une part, V_e et V_i d'autre part, étant les concentrations de l'ion considéré et les potentiels dans les milieux extra- et intracellulaire respectivement.

En prenant le logarithme des deux membres de l'équation, on obtient:

$$\text{Log } C_e e^{z\beta V_e} = \text{Log } C_i e^{z\beta V_i}$$

$$\text{Log } C_e + \text{Log } e^{z\beta V_e} = \text{Log } C_i + \text{Log } e^{z\beta V_i}$$

$$z\beta V_e - z\beta V_i = \text{Log } C_i - \text{Log } C_e$$

$$V_e - V_i = 1/z\beta \text{Log } (C_i/C_e)$$

Soit, en redonnant à β sa valeur F/RT :

$$V_e - V_i = RT/zF \text{Log } (C_i/C_e). \text{ C'est l'équation de Nernst.}$$

Cette équation est souvent utilisée avec les logarithmes décimaux, ce qui donne finalement:

$$V_e - V_i = (RT/zF) 2,3 \log (C_i/C_e).$$

L'équation de Nernst traduit donc simplement l'existence d'une relation entre différence de potentiel d'une part et différence de concentration d'autre part pour une espèce ionique distribuée de manière différente de part et d'autre de la membrane.

Transport actif

Caractéristiques

Les différents types de transport actif ont en commun la caractéristique de générer un flux net de particules avec consommation *obligatoire* d'une partie de l'énergie totale du système. Si l'énergie consommée n'est pas régénérée, ces transports s'arrêteront à terme, au moment où l'énergie du système aura diminué jusqu'au point d'équilibre thermodynamique.

Dans les organismes vivants, l'énergie nécessaire aux transports actifs est renouvelée en permanence grâce au métabolisme des substrats énergétiques par les réactions biochimiques intracellulaires.

Les transports actifs primaires sont souvent des pompes ioniques où le transport de l'ion au travers de la membrane est couplé à une réaction utilisant de l'énergie chimique ou photochimique. Ces transports actifs génèrent donc des différences de concentrations ioniques ou de potentiel au travers de la membrane (voir pompe $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase). Les transports peuvent aussi être secondairement actifs c'est-à-dire utiliser les différences de concentrations ioniques ou de potentiel pour assurer le transport de substances.

Rôle des substrats énergétiques

En règle générale, l'énergie nécessaire aux transports actifs est fournie par l'oxydation aérobie de substrats, en particulier du glucose. L'arrêt de l'apport d'oxygène ou de glucose diminue considérablement les transports actifs. De même, un poison métabolique ou un inhibiteur des réactions métaboliques, comme le dinitrophénol, réduisent les transports actifs.

Conséquences du transport actif

Le transport actif a une fonction essentielle: il permet de maintenir une différence de concentration de divers solutés de part et d'autre d'une membrane.

En l'absence de transport actif, la différence de concentration entre les milieux extra- et intracellulaire d'une particule pour laquelle la membrane est perméable, disparaît plus ou moins rapidement, du fait des mouvements passifs tendant à équilibrer les concentrations (diffusion et forces électriques pour les particules chargées). Considérons le cas d'une particule dont les concentrations extra- et intracellulaire C_e et C_i sont initialement égales. Le transport actif de cette particule tend à déséquilibrer ces concentrations, par exemple dans le sens $C_e > C_i$, avec deux conséquences:

- apparition de transport passif dans le sens $e \rightarrow i$;
- augmentation de la consommation d'énergie du système de transport actif dans le sens $i \rightarrow e$ qui doit maintenant s'effectuer contre la différence de concentration.

À l'équilibre, ces deux transports de sens opposés seront d'égale importance et le flux net sera nul. Le rapport des concentrations C_e/C_i alors obtenu traduit la capacité de concentration de la membrane pour une particule donnée.

Dans certains cas, les transports actifs peuvent maintenir des flux nets en l'absence de différences de concentration.

Saturation du transport actif

Un transport actif est limité par l'apport d'énergie qu'il peut fournir à la particule transportée. Plus la concentration de la particule est forte, plus l'apport énergétique risque de devenir un facteur limitant le transport.

Ceci permet de déterminer la *saturation du système de transport*, qui met en relation la concentration de la particule transportée avec son flux net.

Il faut noter que ce phénomène de saturation peut également exister pour les transports passifs utilisant un transporteur intramembranaire.

Exemple de transport actif: la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase

La pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase fonctionne comme un «antiport», c'est-à-dire qu'elle assure un échange entre deux cations ayant des flux de sens différents (influx cellulaire de K^+ , efflux de Na^+). Ce transport actif joue un rôle essentiel dans le maintien de la polarisation cellulaire, en entretenant une inégalité des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane. Il s'agit bien d'un

transport actif pour les raisons suivantes:

- l'efflux de Na^+ et l'influx de K^+ s'effectuent contre le sens de la différence de concentration. En effet, les concentrations dans le milieu extracellulaire de Na^+ et K^+ sont d'environ 145 mM et 5 mM respectivement alors qu'elles sont d'environ 10 et 155 mM dans le milieu intracellulaire. Ces valeurs varient légèrement selon le type de cellules;
- l'efflux de Na^+ diminue considérablement lorsqu'un inhibiteur du métabolisme cellulaire comme le dinitrophénol est ajouté;
- si l'efflux de Na^+ est diminué par du cyanure (qui épuise la réserve en adénosine triphosphate ou ATP de la cellule), il est possible de le restaurer transitoirement par injection intracellulaire d'ATP, de façon proportionnelle à la quantité d'ATP injectée;
- l'efflux de Na^+ et l'influx de K^+ sont réduits lorsque la température diminue, celle-ci agissant sur les réactions enzymatiques.

D'un point de vue structural, la Na^+/K^+ ATPase est une structure protéique complexe incorporée dans la membrane et formée de deux sous-unités α et β (Fig. 1.8).

La sous-unité α constitue le système antiport et possède donc les sites de liaison de Na^+ et K^+ . Elle présente un large domaine cytoplasmique dans lequel sont situés le site d'hydrolyse de l'ATP et huit hélices α transmembranaires.

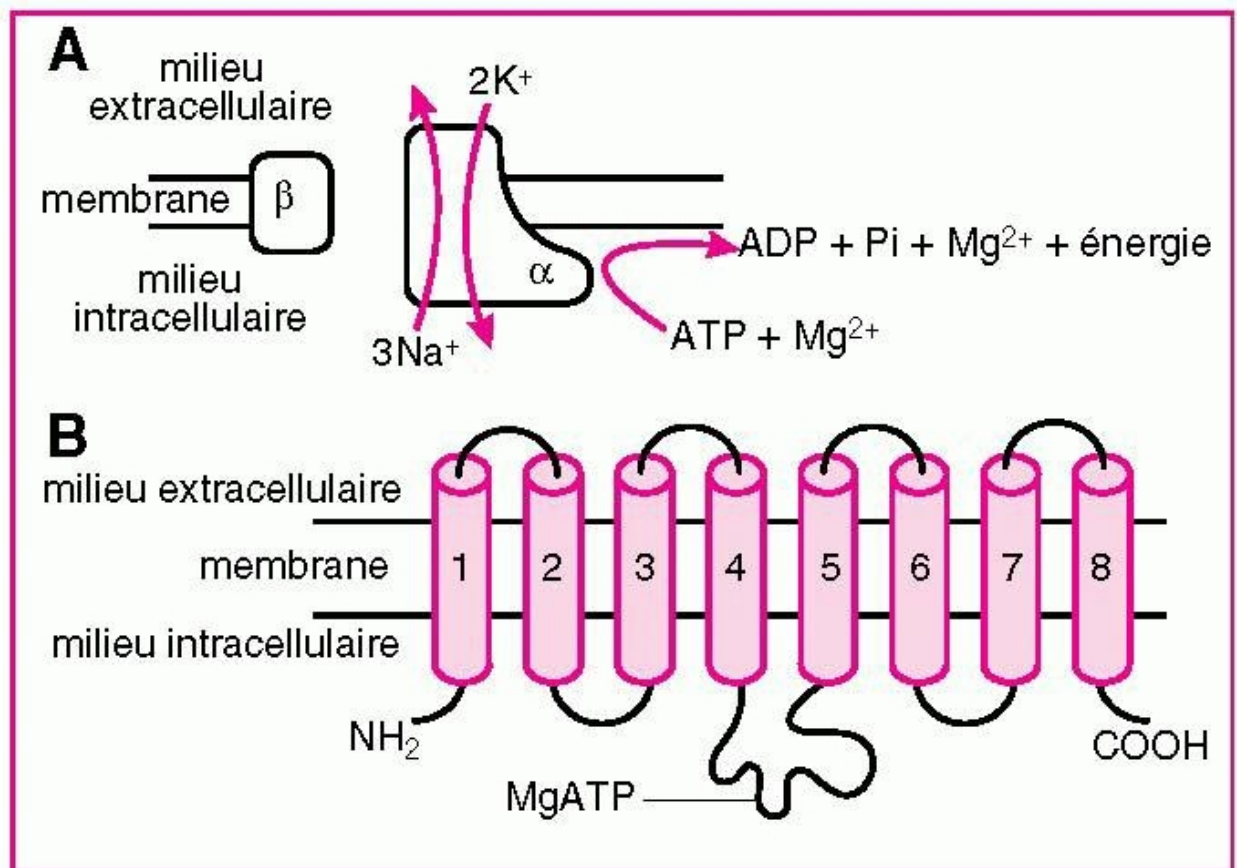


Figure 1.8 A. schéma de la structure protéique de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase incorporée dans la membrane cellulaire. C'est la sous-unité α qui constitue le système antiport. B. modèle de l'organisation transmembranaire de la sous-unité α avec 8 domaines transmembranaires.

Le rôle de la sous-unité β est encore mal connu. Cette pompe ionique utilise l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP par l'ATPase. Cette hydrolyse des liaisons phosphorées de l'ATP fournit de l'énergie, de l'ADP et du phosphate. L'ATP est ensuite régénéré à partir de l'ADP grâce à l'énergie chimique libérée par le métabolisme aérobie des glucides. Cette pompe peut également utiliser d'autres sources d'énergie (par exemple ITP, GTP), l'efflux de Na^+ et l'influx de K^+ étant alors moins important pour une consommation d'énergie équivalente.

Le fonctionnement de cette pompe fait intervenir un changement de conformation lié à une phosphorylation. Le modèle de représentation de ce fonctionnement est illustré sur la figure 1.9 .

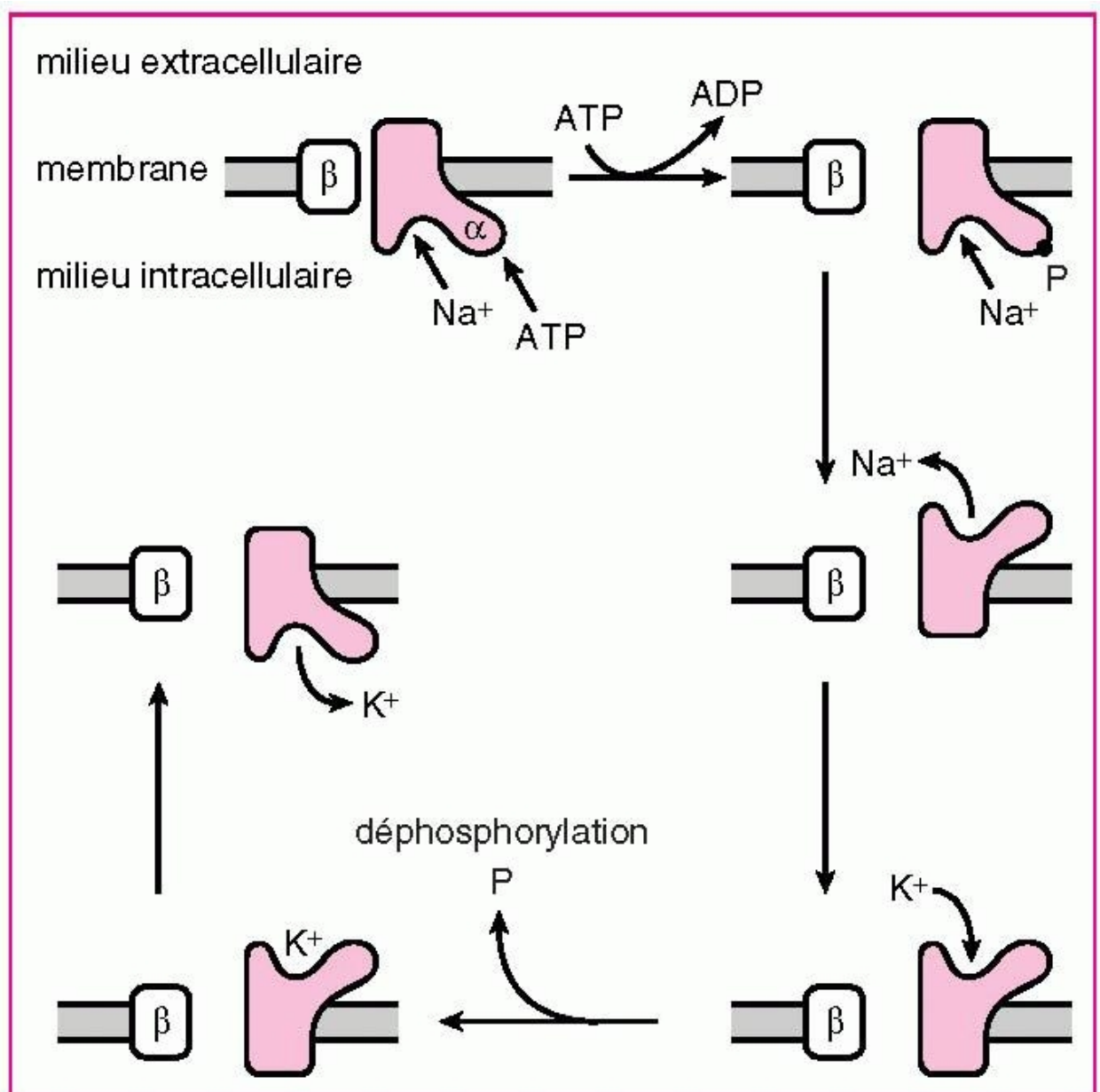


Figure 1.9 Modèle de représentation du fonctionnement de la pompe Na^+-K^+ ATPase (fonctionnement consécutif et non simultané pour le transfert des deux espèces ioniques).

Notons que la Na^+-K^+ ATPase constitue une pompe électrogénique, c'est-à-dire qu'elle ne transporte pas le même nombre de charge du milieu intra- vers le milieu extracellulaire et du milieu extra- vers le milieu intracellulaire. Elle participe donc à la genèse du potentiel de membrane, bien que, dans la plupart des cas, sa contribution soit faible.

Enfin, il existe des inhibiteurs de cette pompe largement utilisés en thérapeutique cardiovasculaire. Il s'agit des glycosides tonocardiaques comme l'ouabaïne.

Un autre exemple de transport actif est représenté par la pompe Ca^{2+} ATPase de la membrane plasmique qui assure la sortie d'ions Ca^{2+} du cytoplasme vers le milieu extracellulaire contre le gradient électrochimique. La fourniture d'énergie est assurée, là-aussi, grâce à l'hydrolyse de l'ATP par une ATPase. Cette Ca^{2+} ATPase joue un rôle important, d'une part, pour maintenir à une valeur faible la concentration calcique cytosolique dans la cellule au repos et d'autre part, pour ramener cette concentration à la valeur de repos après l'excitation cellulaire. Une autre Ca^{2+} ATPase présente au niveau de la membrane d'un organite intracellulaire, le réticulum, assure une fonction similaire. En transportant activement les ions Ca^{2+} du cytoplasme dans le réticulum contre le gradient électrochimique, la Ca^{2+} ATPase de la membrane du réticulum contribue à contrôler la valeur de la concentration calcique cytosolique.

Retour au début

MEMBRANE CELLULAIRE ET TRANSMISSION DE L'INFORMATION

La membrane cellulaire joue un rôle essentiel dans les deux formes principales de transmission de l'information dans l'organisme, la transmission nerveuse et la transmission humorale. Ces modes de transmission font intervenir soit des signaux électriques membranaires, comme dans la transmission nerveuse, soit des liaisons entre la molécule informative (neurotransmetteur, hormone) appelée le ligand et son effecteur, un récepteur membranaire. Le contrôle des fonctions cellulaires par les signaux extracellulaires est schématiquement de trois types:

- 1) le signal extracellulaire peut être un bref message qui initialise une séquence déjà programmée, par exemple le démarrage de la mitose;
- 2) le signal extracellulaire peut modifier l'amplitude ou la fréquence d'un phénomène cyclique qui se déroule spontanément; c'est le cas, par exemple, du contrôle humoral de la contraction cardiaque;
- 3) enfin, la réponse cellulaire peut être initialisée par le signal extracellulaire, durer tant qu'il persiste et s'arrêter lorsqu'il disparaît. Ce type de contrôle caractérise le plus souvent l'action sur leur cellule cible des peptides et des hormones comme l'insuline, le glucagon, l'angiotensine, etc. C'est ce dernier type de contrôle des fonctions cellulaires qui a été le plus étudié. Il fait intervenir

schématiquement deux messagers intracellulaires, l'ion calcium et l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) qui agissent comme des messagers synarchiques. La membrane cellulaire joue un rôle clé dans le couplage entre excitation extracellulaire et augmentation de la concentration intracellulaire de ces messagers grâce, d'une part aux canaux calciques qui permettent l'influx transmembranaire du calcium extracellulaire et d'autre part au système intramembranaire de l'adénylyl cyclase qui permet la cyclisation de l'AMP.

La transmission nerveuse est traitée en détail au chapitre «Système nerveux». Nous n'étudierons ici que les propriétés électrophysiologiques de la membrane et des canaux ioniques qui confèrent à certaines membranes la propriété d'excitabilité électrique. Ensuite, nous aborderons les phénomènes membranaires mis en jeu par l'interaction ligandrécepteur et le rôle des messagers intracellulaires dans la modulation de la réponse cellulaire.

Électrophysiologie de la membrane cellulaire

De part et d'autre de la membrane des cellules vivantes, une différence de potentiel appelée *potentiel de membrane* est maintenue. Dans les cellules excitables, cette différence peut varier, et on parle de *potentiel de repos* en dehors de toute stimulation. Ce potentiel est lié à l'existence d'une différence de répartition des ions de part et d'autre de la membrane. Le maintien de cette différence de concentration ionique est dû en partie à l'imperméabilité de la membrane pour certains ions (la conductance membranaire pour ces ions est très faible, voir « Transports membranaires »), en partie à la présence de macromolécules peu diffusibles et chargées négativement dans le milieu intracellulaire (protéines...) et enfin en partie à l'existence de systèmes actifs qui transportent les ions dans le sens inverse de la différence de concentration, comme la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase par exemple. Des variations transitoires du potentiel de membrane, appelées *potentiels d'action*, sont liées à une modification brutale de la conductance membranaire aux ions. Ces variations de conductance sont responsables de mouvements ioniques transmembranaires qui modifient les concentrations intra- et extracellulaire des différents ions. Ces variations rapides des conductances membranaires aux ions sont liées à l'existence, au sein même de la membrane, de protéines spécialisées appelées canaux ioniques. Ceux-ci constituent des pores permettant des mouvements passifs d'ions dans le sens des différences de concentration et de potentiel. Ils sont en général assez spécifiques de l'ion transporté. Les principaux canaux sont les canaux K^+ , Na^+ , Ca^{2+} et Cl^- .

Contrairement à certains canaux qui sont ouverts en permanence (appelés parfois canaux de fuite), comme certains canaux potassiques qui participent au maintien du potentiel de repos par exemple, les canaux impliqués dans le transfert d'information ont une ouverture transitoire qui est alors contrôlée. Pour certains, l'ouverture est commandée par la fixation d'un ligand sur un récepteur spécifique. Ces canaux sont appelés *canaux activés par des récepteurs* (ROC selon la terminologie anglo-saxonne: *receptor-operated-channel*) dont un exemple est donné dans la figure 1.10 . Dans certains cas, la protéine transmembranaire joue à la fois les rôles de récepteur et de canal ionique. Il s'agit alors d'un récepteur-canal comme par exemple le récepteur-canal

nicotinique de l'acétylcholine dans la membrane plasmique des cellules musculaires striées au niveau de la jonction neuromusculaire. Dans d'autres cas, la protéine «récepteur» est séparée de la protéine «canal ionique». La transmission de l'information entre les deux est alors assurée le plus souvent par une protéine G (voir infra «Mise en jeu des seconds messagers intracellulaires»).

L'ouverture d'autres canaux ioniques dépend de variations du potentiel de membrane; ils sont appelés *canaux potentiel-dépendants* (VDC selon la terminologie anglo-saxonne: *voltage-dependent-channel*). Un exemple en est donné dans la figure 1.11 .

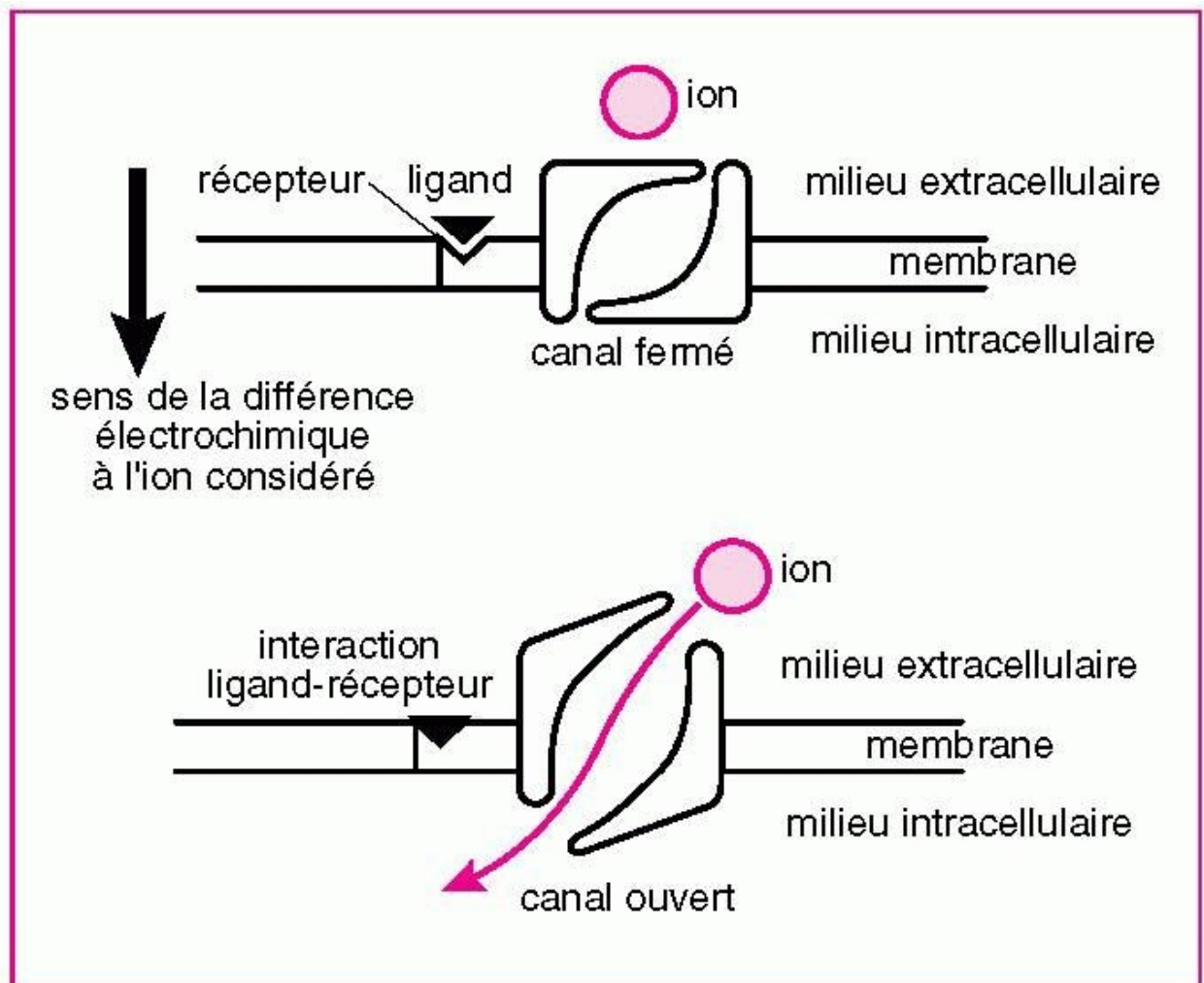


Figure 1.10 Modèle de représentation d'un canal dont l'ouverture est commandée par l'interaction ligand-récepteur.

Potentiel de repos

Mesure

Ce potentiel est mesuré par une micro-électrode que l'on déplace à proximité de la cellule à l'aide d'un micromanipulateur.

La micro-électrode est fabriquée à partir d'un tube capillaire en verre étiré après chauffage, de façon à ce que le diamètre de son extrémité soit inférieur

à 1 μm . Cette micro-électrode est ensuite remplie d'une solution conductrice de KCl (3 M) réduisant sa résistance électrique. Un voltmètre mesure la différence de potentiel entre la microélectrode et une électrode de référence (ou indifférente), placée dans le milieu extracellulaire. Le voltmètre n'enregistre aucune différence de potentiel lorsque la microélectrode reste dans le milieu extracellulaire. Lorsqu'elle pénètre dans la cellule à travers la membrane plasmique (sans créer de lésions détectables du fait de son faible diamètre), il apparaît brutalement une différence de potentiel: le milieu intracellulaire (pointe de la micro-électrode) étant négatif par rapport au milieu extracellulaire (électrode de référence) (Fig. 1.12).

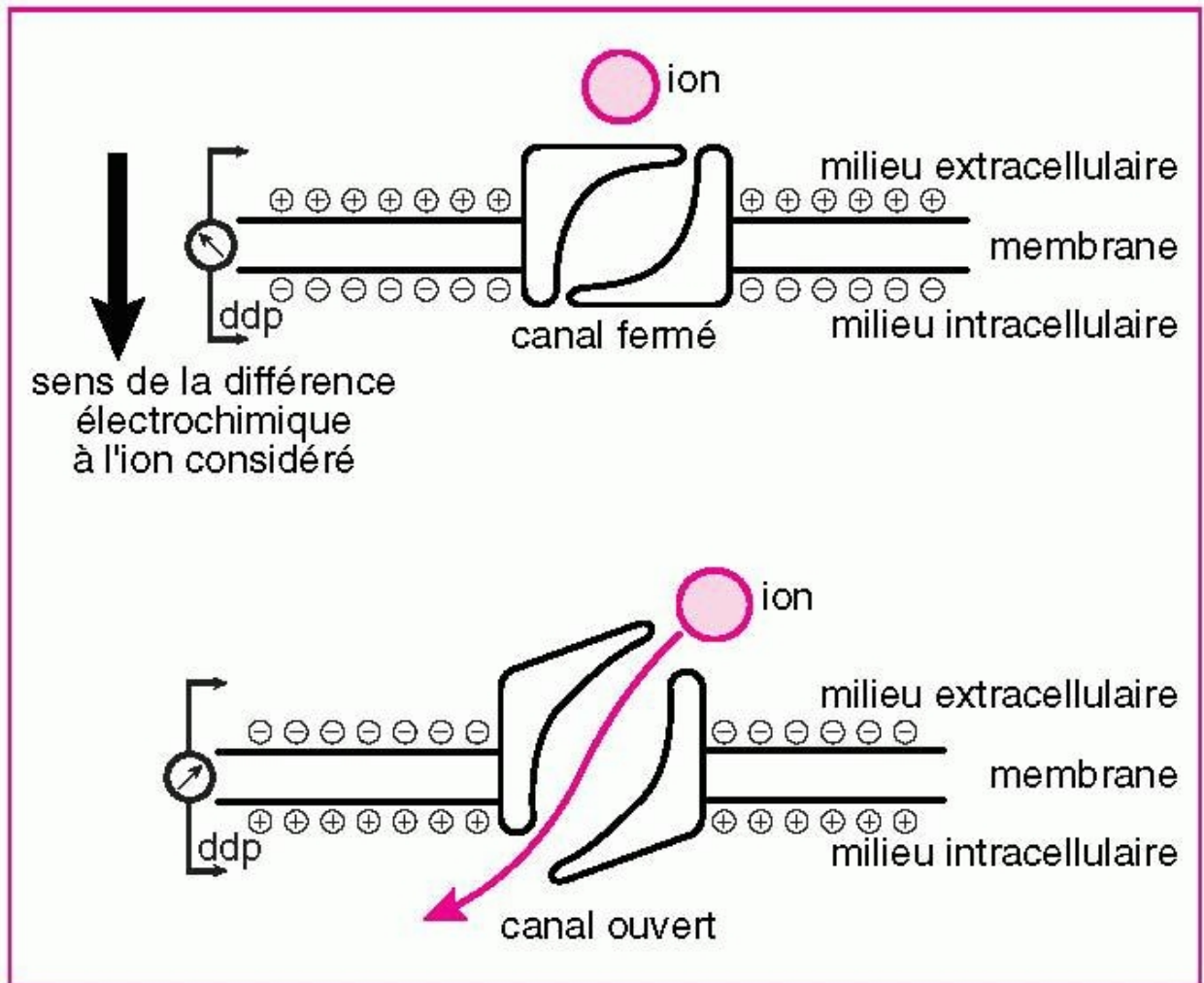


Figure 1.11 Modèle de représentation d'un canal dont l'ouverture est contrôlée par une variation du potentiel de membrane. Celle-ci est visualisée par un voltmètre qui enregistre la différence de potentiel (ddp) entre milieux extra- et intracellulaire.

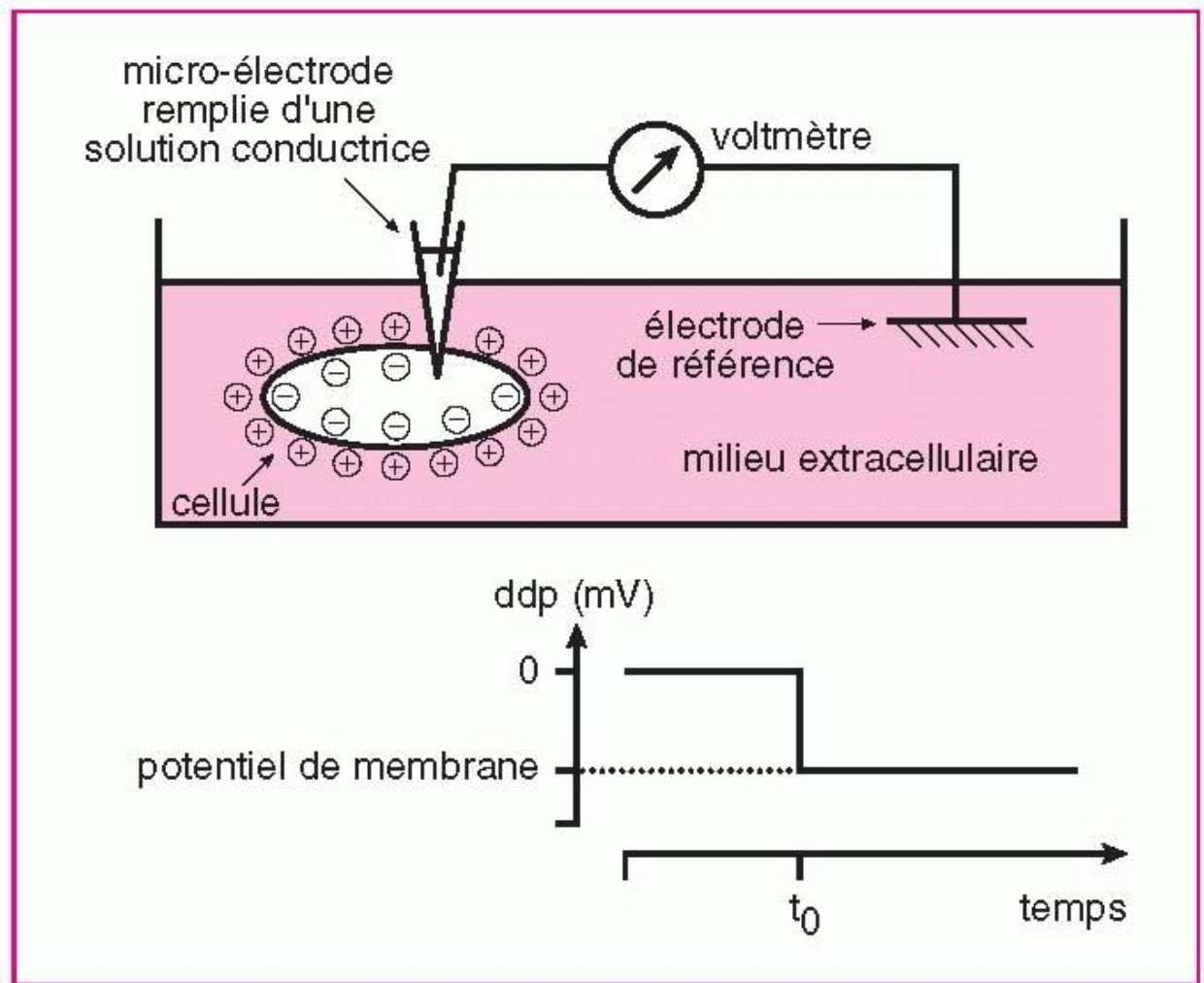


Figure 1.12 A. schéma simplifié du montage expérimental permettant de mesurer le potentiel de membrane. B. tracé de la différence de potentiel (ddp) lors de la pénétration intracellulaire de la microélectrode.

La valeur du potentiel de repos varie selon le type cellulaire. Elle est d'environ -90 mV pour une cellule de muscle squelettique, -80 mV pour une cellule de muscle cardiaque et de l'ordre de -60 à -40 mV pour une cellule de muscle lisse.

Origine du potentiel de repos

C'est l'inégalité de répartition des ions entre milieux intra- et extracellulaire qui est responsable du potentiel de membrane de repos.

En effet, une différence de concentration en ions de part et d'autre d'une membrane génère une différence de potentiel, ($V_e - V_i$) ou E dont l'amplitude est, d'après l'équation de Nernst:

$$E = \frac{RT}{zF} \log \frac{C_i}{C_e}$$

ou:

$$E = -\frac{RT}{zF} \log \frac{C_e}{C_i}$$

(voir supra).

On peut appliquer cette équation à chacun des ions lorsque les concentrations extra- et intracellulaire sont connues. Cette dernière est déterminée soit en isolant et en analysant le contenu ionique intracellulaire, soit à l'aide d'électrodes sélectives. Les valeurs moyennes de ces concentrations ioniques sont données dans le tableau suivant.

	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻
Extracellulaire (mM)	145	4	2	150
Intracellulaire (mM)	15	150	2 dont 10 ⁻⁴ libre	15

Le potentiel d'équilibre pour chacun de ces ions est:

$$E_{K^+} = -94 \text{ mV}$$

$$E_{Na^+} = +60 \text{ mV}$$

$$E_{Ca^{2+}} = +130 \text{ mV}$$

(en prenant $C_i = 10^{-4} \text{ mM}$, soit au total 10^{-7} M).

$$E_{Cl^-} = -60 \text{ mV}$$

(en tenant compte que la valence de l'ion Cl^- est $z = -1$)

Ce potentiel d'équilibre, déterminé par l'équation de Nernst, traduit une condition d'équilibre pour l'ion considéré, c'est-à-dire quand son flux net transmembranaire est nul. Pour un potentiel de membrane donné E_m , les forces électromotrices tendant à déplacer les ions du milieu intra au milieu extracellulaire, ou vice versa, sont proportionnelles à la différence entre potentiel de membrane et potentiel d'équilibre de l'ion considéré, soit:

$$E_m - E_{Na^+} \text{ pour le } Na^+$$

$$E_m - E_{K^+} \text{ pour le } K^+$$

$$E_m - E_{Ca^{2+}} \text{ pour le } Ca^{2+}$$

$$E_m - E_{Cl^-} \text{ pour le } Cl^-$$

Le mouvement ionique généré par une force électromotrice (c'est-à-dire l'intensité du courant) dépend également de la conductance de la membrane à l'ion considéré g_{Na^+} , g_{K^+} , $g_{Ca^{2+}}$, et g_{Cl^-} , soit finalement $g_{Na^+} (E_m - E_{Na^+})$ pour le Na^+ , $g_{K^+} (E_m - E_{K^+})$ pour le K^+ , $g_{Ca^{2+}} (E_m - E_{Ca^{2+}})$ pour le Ca^{2+} et $g_{Cl^-} (E_m - E_{Cl^-})$ pour le Cl^- .

Au potentiel de repos, qui correspond à un état stationnaire, le courant électrique global lié aux différents mouvements ioniques est par définition égal

à 0. Soit, pour les espèces ioniques Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- et le courant de la pompe Na^+-K^+ ATPase:

$g_{\text{Na}^+} (E_m - E_{\text{Na}^+}) + g_{\text{K}^+} (E_m - E_{\text{K}^+}) + g_{\text{Ca}^{2+}} (E_m - E_{\text{Ca}^{2+}}) + g_{\text{Cl}^-} (E_m - E_{\text{Cl}^-}) + \text{courant de la pompe } \text{Na}^+-\text{K}^+ \text{ ATPase} = 0.$

Les canaux ouverts en permanence (canaux de fuite) sont beaucoup plus perméables au K^+ qu'aux autres ions. De ce fait, la conductance pour le K^+ (g_{K^+}) est donc au repos, plus grande que les autres conductances ioniques. De plus, le courant de la pompe Na^+-K^+ ATPase est faible. La somme des courants ne sera donc égale à 0 que si $E_m - E_{\text{K}^+}$ est proche de zéro, c'est-à-dire que si le potentiel de repos s'établit autour de la valeur du potentiel d'équilibre au K^+ , c'est-à-dire aux alentours de -70 à -100 mV.

Donc, le potentiel de repos est essentiellement lié à la *différence de concentrations intra-extracellulaires des ions K^+* . La membrane étant perméable à ces ions, cette différence de concentration est maintenue grâce à la pompe Na^+-K^+ ATPase.

Cette importance de la concentration de K^+ peut être vérifiée expérimentalement en faisant varier sa concentration extracellulaire et en mesurant simultanément le potentiel de membrane (Fig. 1.13).

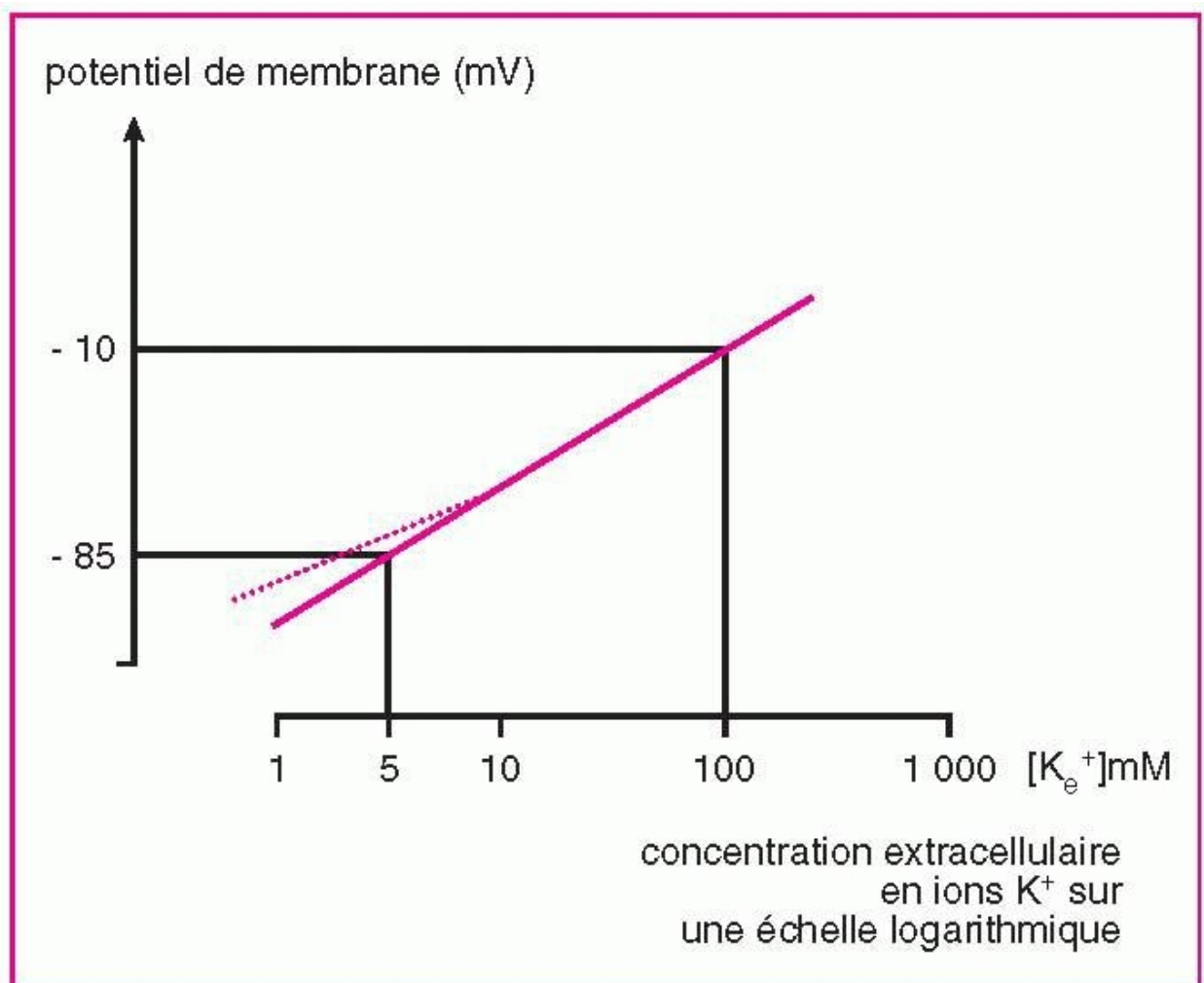


Figure 1.13 La relation entre potentiel de membrane et concentration extracellulaire en ions K^+ (exprimée sur une échelle logarithmique) est linéaire, traduisant le fait que le potentiel de membrane est lié à la différence de concentrations intra - extracellulaires en ions K^+ . Aux faibles concentrations de K^+ , la valeur du potentiel de membrane ('- - -') s'éloigne de celle donnée par l'équation de Nernst (—).

Le potentiel de membrane suit donc l'évolution de la concentration extracellulaire de K^+ . Cependant, à de faibles concentrations de K^+ extracellulaire, le potentiel de repos diffère légèrement de la valeur de E_{K^+} . De plus, celui-ci diffère légèrement selon le type de cellules, même si celles-ci ne présentent pas de variation importante des concentrations intracellulaires de potassium.

Il faut donc admettre, qu'au repos, la membrane cellulaire est perméable à d'autres ions. Cette perméabilité non potassique reste cependant faible et varie selon les cellules.

Ces perméabilités sont prises en compte dans l'équation de Goldman qui exprime la valeur du potentiel de repos sous la forme:

$$E_m = -RT/F \log [(K^+)e + P_{Na^+}/P_{K^+} (Na^+)e] / [(K^+)i + P_{Na^+}/P_{K^+} (Na^+)i],$$

P_{Na^+}/P_{K^+} , étant le rapport des perméabilités de la membrane aux ions Na^+ et K^+ . Le potentiel de membrane est donc déterminé par E_{K^+} et par la valeur du rapport (P_{Na^+}/P_{K^+}) qui conditionne l'éloignement de E_m par rapport à E_{K^+} . P_{Na^+}/P_{K^+} est faible, de l'ordre de 0,01 dans les muscles squelettique et cardiaque; E_m est alors proche de E_{K^+} , entre -80 et -90 mV. Dans les muscles lisses en revanche, P_{Na^+}/P_{K^+} est plus élevé, de l'ordre de 0,1; et E_m a alors une valeur de -40 à -60 mV, s'éloignant de celle de E_{K^+} .

Il faut noter que les ions Cl^- interviennent peu dans le maintien du potentiel de repos. La membrane est en effet extrêmement perméable au chlore dont les concentrations s'ajustent passivement de part et d'autre de celle-ci, de telle manière que le potentiel d'équilibre de cet anion est égal à celui de la membrane.

Il est apparu, ces dernières années, que le rôle des ions Cl^- ne se résume pas à un ajustement passif de concentration en fonction de la valeur du potentiel de membrane. Il existe des canaux chlore dont l'ouverture est contrôlée (notamment par la concentration en calcium intracellulaire). Ces canaux chlore pourraient donc contribuer à l'excitabilité électrique des membranes.

L'ion calcium, malgré sa différence de concentration élevée entre milieux extra- et intracellulaire, ne participe pas non plus au potentiel de repos pour la raison inverse, c'est-à-dire du fait d'une conductance de la membrane extrêmement faible au repos pour cet ion.

Potentiel d'action

Le potentiel d'action résulte du fonctionnement (ouverture et fermeture) de différents canaux ioniques en réponse à des stimulus extracellulaires. L'ouverture

d'un canal ionique augmente brutalement la conductance membranaire, ce qui déclenchant l'apparition d'un flux net d'ions dans le sens de la différence de concentration. Le potentiel de membrane tend alors à se rapprocher du potentiel d'équilibre de l'ion dont le canal est ouvert. L'ouverture des canaux Na^+ et Ca^{2+} entraîne une *dépolarisation membranaire*, le potentiel d'équilibre pour ces ions étant respectivement de +60 et +130 mV. L'ouverture de canaux potassiques (autres que les canaux de fuite responsables du potentiel de repos) maintient ou ramène le potentiel de membrane à la valeur du potentiel d'équilibre au K^+ qui est de -90 mV. Le potentiel d'action, qui constitue un signal électrique pour la transmission d'information dans les cellules excitables, résulte donc de l'ouverture et de la fermeture de certains canaux ioniques.

Méthodes d'étude des canaux ioniques

Technique du potentiel imposé sur une cellule

Les canaux ioniques sont des protéines membranaires dont les changements de conformation permettent le passage d'ions au travers de la membrane. Dans un premier temps, les méthodes d'étude et les propriétés des *canaux ioniques potentiel-dépendants* seront décrites. Il s'agit alors de mettre en relation le stimulus (la variation du potentiel de membrane) et l'effet (ouverture ou fermeture du canal permettant le passage ou non d'ions c'est-à-dire le passage ou non d'un courant électrique). La méthode d'étude de référence est la technique du potentiel imposé (ou *voltage-clamp* dans la terminologie anglo-saxonne). Des améliorations techniques permettent d'utiliser la technique du potentiel imposé non seulement sur la cellule entière mais aussi sur des fragments (*patch*) de membrane contenant au mieux un seul canal ionique (technique du *patch-clamp*).

Dans un but didactique, le principe de la technique sera décrit sur la cellule entière. Les propriétés des canaux ioniques seront étudiées ensuite à l'échelon unitaire, c'est-à-dire à l'échelon d'un seul canal avant de reprendre l'étude de la cellule entière caractérisée par le fonctionnement de plusieurs canaux ioniques.

Un flux net d'ions à travers une membrane constitue un flux de particules chargées; il correspond donc à un courant électrique qui peut être mesuré avec précision. Si deux micro-électrodes sont implantées dans une cellule, l'une peut être utilisée comme électrode de recueil pour mesurer le potentiel de membrane en référence à une électrode indifférente placée dans le milieu extracellulaire. Une autre électrode, intracellulaire, peut être utilisée pour injecter un courant électrique (Fig. 1.14).

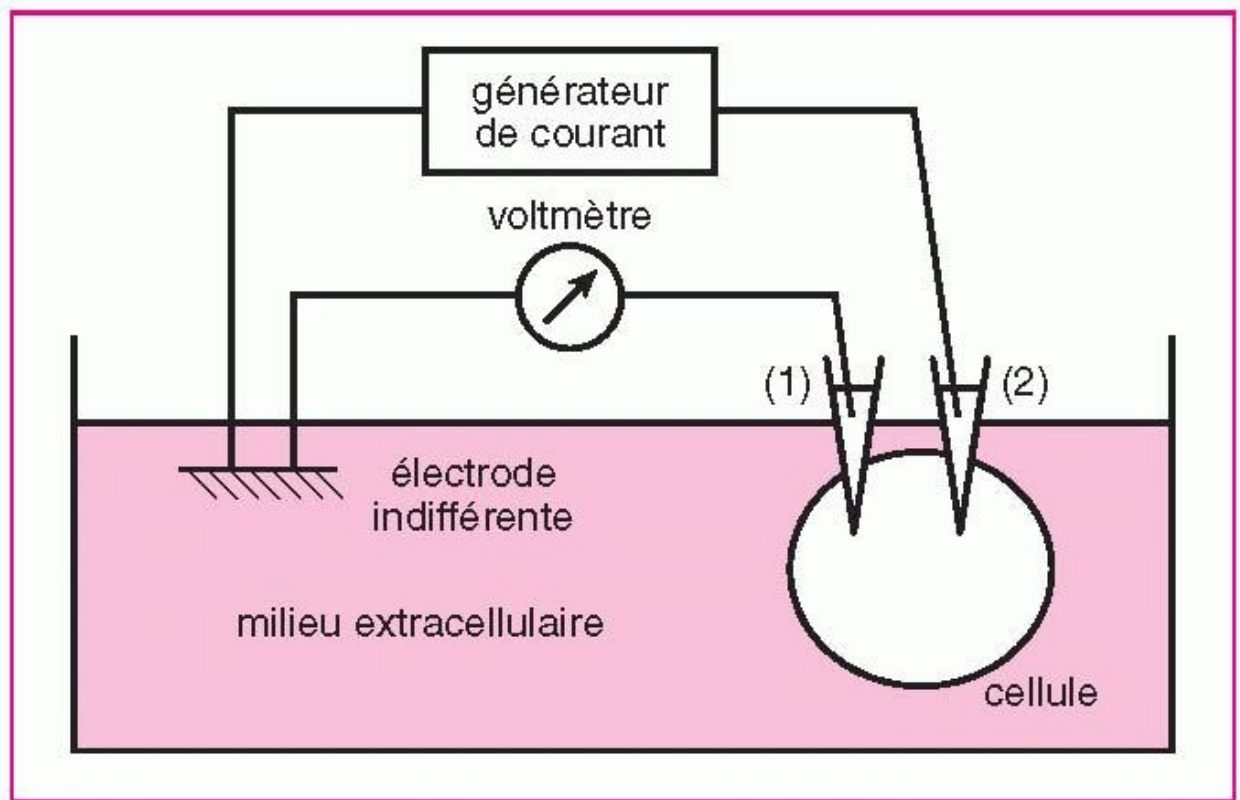


Figure 1.14 L'électrode (1) et l'électrode indifférente mesurent le potentiel de membrane, comme dans la figure 1.12 . L'électrode (2) permet d'injecter un courant dans la cellule et donc de faire varier le potentiel de membrane. Si un courant ionique apparaît dans la cellule, le potentiel de membrane ne sera maintenu constant que si un courant de même amplitude mais de sens opposé est injecté par l'électrode (2). L'amplitude du courant injecté par l'électrode (2), à potentiel constant, reflète donc, au signe près, le courant ionique qui s'est manifesté dans la cellule.

Si on fait passer un courant électrique en ajoutant des charges positives à l'intérieur de la cellule (expérience de courant imposé ou *current-clamp* dans la terminologie anglo-saxonne) (Fig. 1.14), le potentiel de membrane devient moins négatif qu'au repos: il y a donc *dépolarisation*. Si au contraire le courant électrique passe dans l'autre sens, le potentiel de membrane devient plus négatif et il y a *hyperpolarisation*.

L'étude des courants ioniques se fait grâce à l'adaptation du dispositif décrit dans la figure 1.14 . L'intensité du courant injecté peut être asservie au signal provenant de la microélectrode mesurant le potentiel. En d'autres termes, le potentiel peut être imposé et maintenu en modulant l'intensité du courant injecté. Ce courant injecté à potentiel constant (mais ajustable d'une expérience à l'autre), reflète donc les variations d'intensité des courants membranaires. Cette technique électrophysiologique permet d'étudier le fonctionnement des canaux ioniques dont l'ouverture est contrôlée par le potentiel. En effet, d'une part le stimulus est imposé de façon très précise (variation du potentiel de membrane) et d'autre part la réponse est déduite à partir de l'intensité du courant injecté. C'est ce type d'expérience qui est décrit

sous le terme d'expérience de potentiel imposé. Des améliorations techniques ont permis d'utiliser une seule microélectrode pour imposer le potentiel et injecter le courant.

Technique du patch-clamp

Dans le dispositif expérimental décrit pour la technique du potentiel imposé, un courant électrique global est enregistré. Celui-ci résulte de la mise en jeu au niveau de la totalité de la cellule de l'ensemble des canaux activés par le potentiel, lors du changement et pendant le maintien du potentiel. Même si un type de courant est isolé (par exemple le courant sodique après blocage des canaux potassiques et calciques) le résultat obtenu reflète le fonctionnement de l'ensemble des canaux sodiques de la cellule. La technique récente du *patch-clamp* (sans traduction française pour l'instant) permet d'étudier le fonctionnement des canaux à l'échelon unitaire. Pour cela, un *patch* (fragment) de membrane est isolé du reste de la membrane cellulaire dans une micropipette dont le diamètre est de l'ordre de 1 μm (Fig. 1.15).

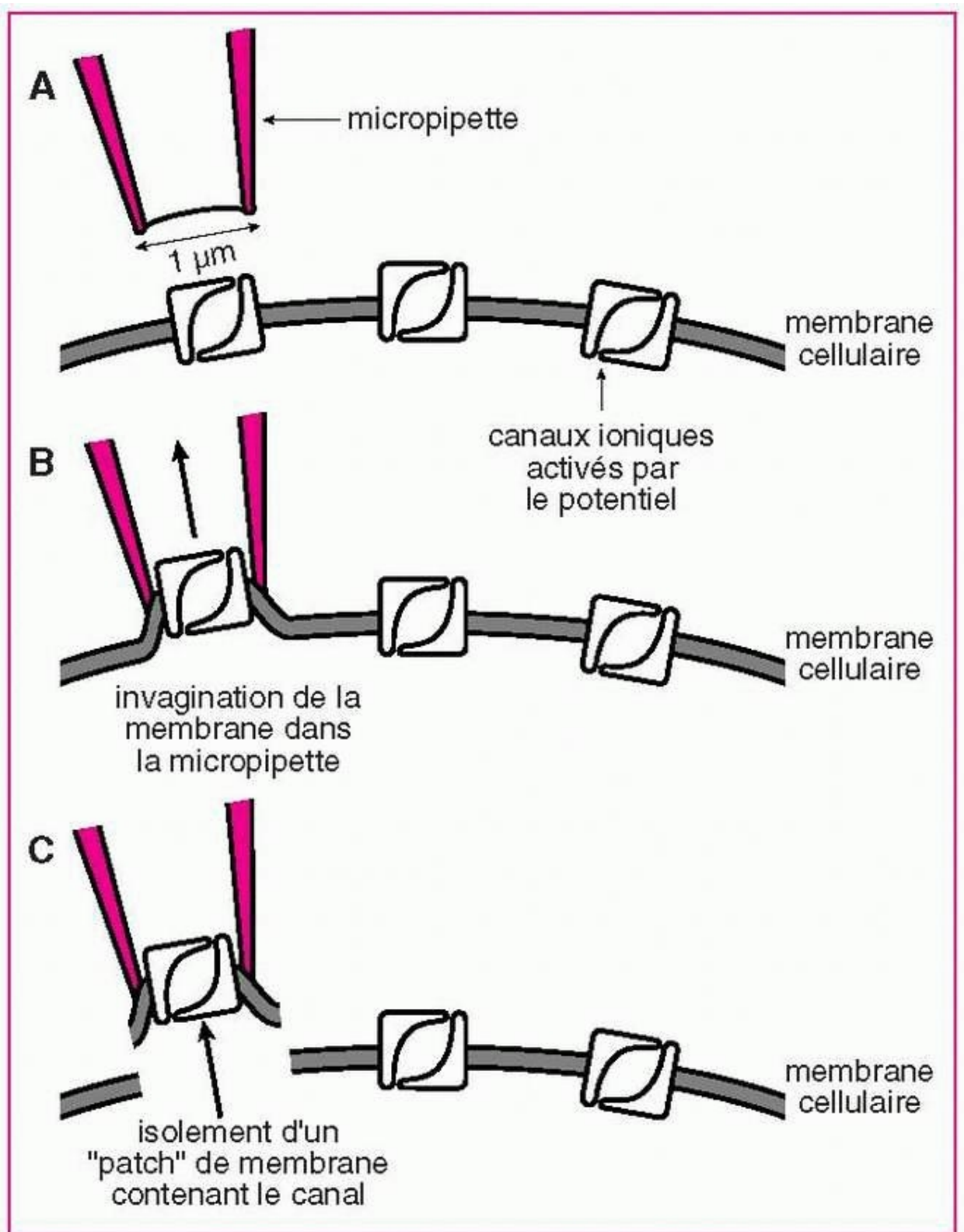


Figure 1.15 Schéma de l'isolement d'un patch de membrane contenant un canal ionique.

Un dispositif électronique approprié permet d'imposer un potentiel au fragment de membrane par la micropipette et d'enregistrer simultanément le courant électrique transitant par le canal ainsi isolé.

La figure 1.15 représente l'isolement d'un patch de membrane de telle manière que la face interne de la membrane (*inside*) se retrouve exposée à l'extérieur de la pipette (*out*). Une telle configuration est appelée *inside-out*. Des adaptations de techniques expérimentales permettent de détacher le fragment de membrane de telle façon qu'il soit orienté différemment en *outside-out*, c'est-à-dire de façon à ce que la face interne de la membrane soit en regard de l'intérieur de la pipette et que la face externe (*outside*) soit exposée à l'extérieur de la pipette (*out*).

Ces différentes configurations permettent une étude précise des mécanismes et substances qui contrôlent le fonctionnement d'un canal au niveau extra- ou intracellulaire. Enfin, lorsque le fragment de membrane sous la pipette n'est pas isolé mais rompu, la cellule restant attachée à la pipette, la configuration ainsi obtenue est la configuration cellule entière (*whole cell*). Cette dernière configuration permet les mêmes enregistrements (avec quelques avantages) que ceux obtenus avec une microélectrode intracellulaire (Fig. 1.14).

Propriétés des canaux ioniques

Généralités

Les canaux ioniques sont assez sélectifs de l'ion qu'ils transportent. Ils s'ouvrent selon la loi du tout ou rien et «oscillent» en fait entre un faible nombre d'états de conformation différente. Ils sont donc soit ouverts, soit fermés mais jamais partiellement ouverts.

Une expérience de potentiel imposé sur un patch de membrane contenant un canal ionique illustre bien ce phénomène (Fig. 1.16).

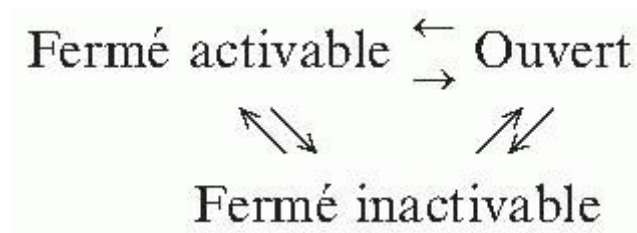
Pendant tout le temps où le potentiel est maintenu, on enregistre plusieurs ouvertures du canal. Chaque ouverture permet le passage d'un flux d'ions responsable d'un courant d'amplitude constante mais de durée variable. La stimulation par la variation du potentiel a donc augmenté la *probabilité d'ouverture et/ou allongé la durée d'ouverture du canal*.

D'un point de vue physicochimique, le principe du contrôle du fonctionnement des canaux par les variations du potentiel de membrane est lié au fait que les protéines qui les constituent sont chargées. Le champ électrique créé par la différence de potentiel transmembranaire agit donc sur leur structure moléculaire. Ce champ électrique est d'amplitude considérable. En effet, la différence de potentiel transmembranaire est faible (de l'ordre de 50 à 100 mV), mais elle s'exerce sur une membrane dont l'épaisseur est également très faible (de l'ordre de 5 nm). Le gradient de potentiel est donc considérable, de l'ordre de 100 000 V/cm. Toutes les protéines membranaires subissent les forces du champ électrique membranaire mais, dans la majorité des cas, ce dernier reste sans effet car les forces internes développées au niveau des différentes parties de ces protéines chargées sont importantes. Ces forces permettent d'assurer la stabilité de la conformation de la protéine. Dans le cas des canaux ioniques, il existe plusieurs conformations stables, et le passage d'une conformation à l'autre nécessite de l'énergie. Ainsi, lorsque le potentiel de membrane change, la probabilité pour que le canal adopte une conformation donnée change

également.

À chaque niveau d'énergie correspond la conformation la plus probable pour un canal ionique donné.

Les canaux ioniques potentiel-dépendants, comme les canaux Na^+ , ont au moins trois conformations stables différentes. Ils ont bien sûr deux conformations «canal ouvert» et «canal fermé» mais également une troisième, «canal fermé inactivable». Les transitions entre ces différents états peuvent être représentées de la manière suivante:



L'état «fermé inactivable» correspond à la période réfractaire.

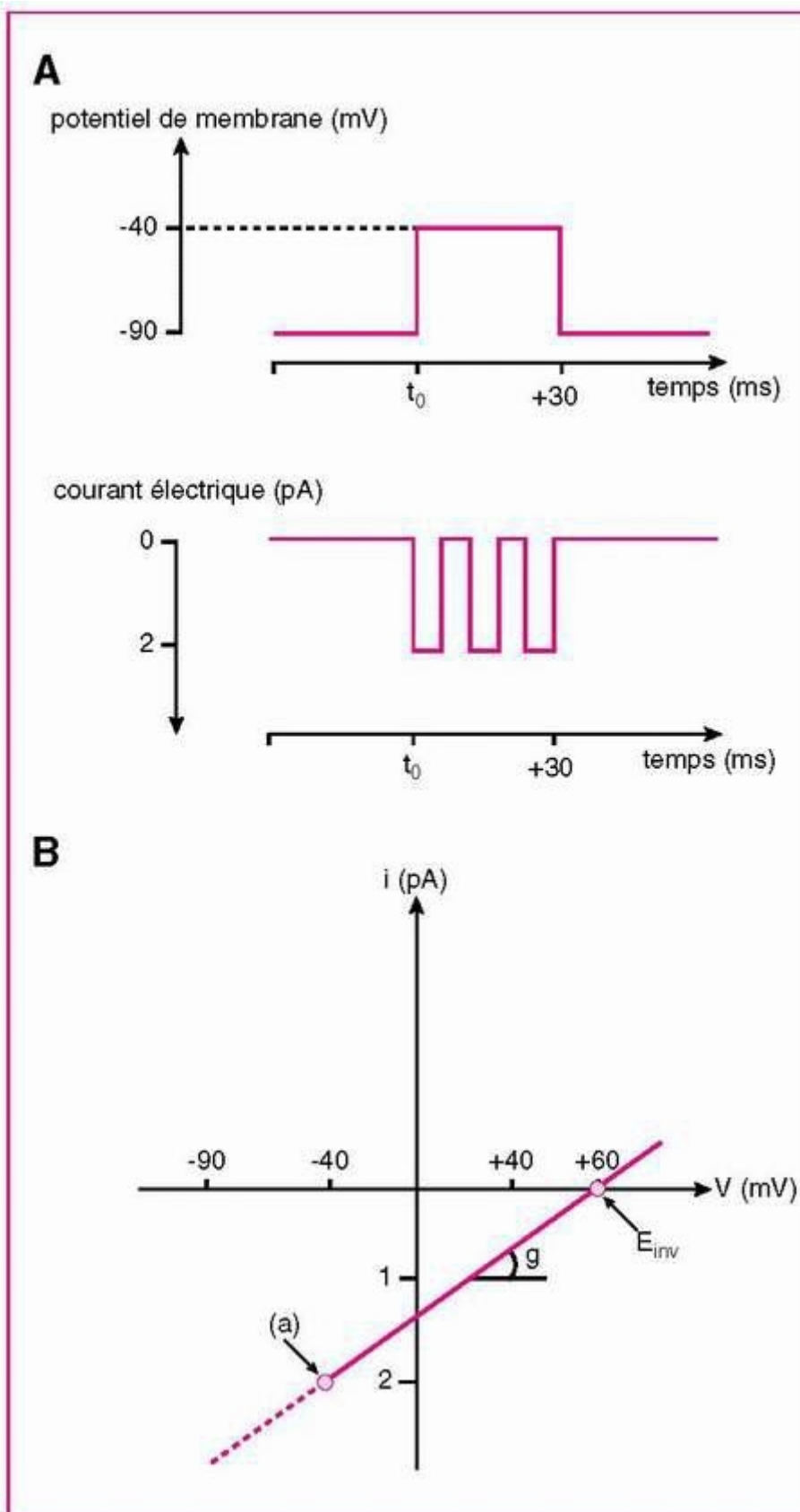


Figure 1.16 A. enregistrements simultanés du potentiel de membrane (tracé du haut) et du courant électrique (tracé du bas), sur un patch de membrane contenant un canal ionique et lorsque la membrane est brutalement dépolarisée (ici de -90 à -40 mV, pendant 30 ms). La probabilité d'ouverture du

canal augmente pendant la durée de la dépolarisation; le canal va donc s'ouvrir et se fermer à plusieurs reprises. Chaque ouverture permet le passage d'ions et l'apparition d'un courant électrique (dont l'amplitude est ici 2 pA). Dans l'exemple choisi, le courant est «entrant» et se traduit par une déflexion vers le bas. B. relation entre amplitude du courant unitaire i et valeur du potentiel de membrane V . Le point représentatif de l'expérience ci-dessus est indiqué par la lettre (a). La relation courant-potentiel ou i - V est linéaire. Sa pente reflète la conductance unitaire du canal (g). Le potentiel d'inversion (E_{inv}) est la valeur de potentiel pour laquelle le courant s'annule avant de changer de sens. E_{inv} correspond au potentiel d'équilibre pour l'ion considéré calculé par l'équation de Nernst.

Relation potentiel-courant

Dans l'expérience illustrée dans la figure 1.16, tant que le potentiel du «patch» de membrane est maintenu proche de la valeur du potentiel de repos (-90 mV), le canal est fermé et il n'y a pas de passage de courant. Lorsqu'un saut de potentiel de 50 mV (de -90 à -40 mV) est imposé et maintenu, l'ouverture du canal permet le passage d'un courant électrique dont l'amplitude est ici de 2 pA. L'intensité (i) de ce courant dépend, d'une part, de la conductance g (ou perméabilité) du canal ionique (ouvert par la dépolarisation) et, d'autre part, de la force électromotrice tendant à faire circuler l'ion au travers du canal ionique ouvert soit: $E_m - E_x$ avec E_m , valeur du potentiel de membrane et E_x , potentiel d'équilibre pour l'ion X considéré (calculé par l'équation de Nernst), soit finalement:

$$i_x = g_x (E_m - E_x) \text{ (voir supra)}$$

L'expérimentation permet de déterminer la conductance du canal ainsi que la nature de l'ion pour lequel il est perméant (Fig. 1.16). En effet, en faisant varier l'amplitude du saut de potentiel, c'est-à-dire en faisant varier la valeur de E_m , la valeur de i_x change. La relation entre courant et potentiel (i - V) est linéaire et la pente de la droite permet de calculer la conductance $g = V(\text{mV})/i(\text{pA})$ en picosiemens ou pS ($1\text{pS} = 10^{-12} \text{ S}$, $1\text{S} = 1/\Omega$).

Par ailleurs, la droite courant-potentiel coupe l'axe des potentiels à une valeur particulière appelée potentiel d'inversion (E^{inv}). Arrivé à cette valeur, le courant s'annule avant de changer de sens lorsque le potentiel de membrane devient supérieur au potentiel d'inversion. D'après l'équation ci-dessus, la valeur du potentiel d'inversion correspond à E_x c'est-à-dire au potentiel d'équilibre pour l'ion considéré. Dans la mesure où l'expérimentateur connaît les concentrations ioniques de part et d'autre du canal (qui sont celles des solutions utilisées pour remplir la pipette d'une part et le bain autour de la pipette d'autre part), le potentiel d'équilibre de chaque ion peut être calculé. L'ion X traversant le canal est identifié comme étant celui dont le potentiel d'équilibre est égal (ou très proche) du potentiel d'inversion.

Une confirmation supplémentaire pourra être apportée en répétant l'expérience de la construction de la relation courant-potentiel (i - V) après modifications des concentrations de l'ion identifié comme ion perméant dans l'expérience précédente. En effet, en modifiant ces concentrations,

l'expérimentateur détermine une nouvelle valeur du potentiel d'équilibre E_x , calculée grâce à l'équation de Nernst. Dans ces nouvelles conditions expérimentales, la relation i - V a la même pente (la conductance du canal n'a pas changé) mais la valeur du potentiel d'inversion E_{inv} a changé pour s'établir à la nouvelle valeur du potentiel d'équilibre E_x . Ainsi, la valeur du E_{inv} a «suivi» celle de E_x .

Les propriétés pharmacologiques des canaux ioniques aident aussi à les identifier. Des inhibiteurs spécifiques de canaux ioniques sont disponibles et certains sont utilisés en thérapeutique. Les inhibiteurs principaux sont les dihydropyridines pour les canaux Ca^{2+} potentiel-dépendants, le tétraéthylamonium (TEA) pour les canaux K^+ et la tétrodotoxine (TTX) pour les canaux Na^+ .

Relation structure-fonction

La structure des canaux ioniques potentiel-dépendants est complexe. Elle est assez bien connue pour les canaux Na^+ et Ca^{2+} . C'est une sous-unité α qui constitue la partie canal ionique spécifique de l'ion considéré. Elle est constituée de quatre grands domaines transmembranaires notés I à IV. Ces domaines sont constitués chacun d'environ 300 acides aminés et sont homologues, c'est-à-dire qu'ils présentent entre eux un fort pourcentage de résidus identiques. Chacun de ces grands domaines est lui-même formé de six régions transmembranaires S_1 à S_6 . Les quatre domaines I à IV seraient organisés en rosette autour du pore aqueux central perméable sélectivement soit aux ions Na^+ soit aux ions Ca^{2+} . Ces quatre domaines sont reliés les uns aux autres par des régions non homologues de longueur variable. Ce sont les parties cytoplasmiques de ces liaisons entre les quatre domaines qui diffèrent entre canal Na^+ et canal Ca^{2+} . Au sein de cette sous-unité α , il semble que la partie «sensible» au potentiel (*voltage sensor* dans la terminologie anglo-saxonne) soit constituée par les domaines transmembranaires S^4 . Ces domaines pourraient effectuer des mouvements de rotation dans la membrane conduisant à l'ouverture ou à la fermeture du canal.

La sous-unité α est associée à deux autres sous-unités β_1 et β_2 dans le cas du canal Na^+ . Dans le cas du canal Ca^{2+} , la sous-unité α_1 (qui forme le canal) est associée à quatre autres sous-unités α_2 , β , γ et δ . Le rôle de ces sous-unités additionnelles est encore mal connu.

Du canal et courant unitaires à la cellule entière et au courant global

Un canal unique potentiel-dépendant est donc défini par sa *conductance unitaire*, le *courant unitaire* i qu'il laisse passer quand il est ouvert et par sa *probabilité d'ouverture* p .

Pour un canal donné, i et p dépendent du potentiel de membrane. En effet, l'amplitude de i dépend de la force électromotrice pour l'ion perméant; celle-ci dépend elle-même, en partie, de la valeur du potentiel de membrane (voir supra). La probabilité d'ouverture dépend elle aussi du potentiel de membrane. Lorsque le potentiel de membrane est inférieur au potentiel seuil induisant l'ouverture du canal, la probabilité d'ouverture est nulle ($p = 0$). p augmente

ensuite avec la valeur du potentiel de membrane jusqu'à atteindre sa valeur maximale lorsque l'intensité de la stimulation (l'amplitude de la dépolarisation) est optimale pour produire l'ouverture du canal. Mais même dans cette situation, p n'atteint pas la valeur 1, et le canal ne reste pas continuellement ouvert. Ceci est essentiellement dû au fait que le canal possède, en plus des configurations «ouvert» et «fermé», la configuration «fermé inactivable» (voir supra). Ainsi, l'inactivation du canal contribue à ce que p reste inférieur à 1.

Au niveau de la cellule entière, les canaux sont nombreux. Même si, pour simplifier, on considère que la cellule ne comporte que plusieurs copies d'un même canal (par exemple 5 000 canaux Na^+ potentiel-dépendants), il est important de décrire, à partir des propriétés du canal unique rappelées ci-dessus, le comportement d'une population de canaux identiques sur une cellule entière.

Lors de la stimulation d'une cellule entière par une variation de potentiel de membrane (expérience de potentiel imposé sur cellule entière décrite dans la figure 1.14), le courant global I en rapport avec l'ouverture de l'ensemble des N canaux de la cellule sera:

$$I = N p i$$

avec p et i représentant respectivement la probabilité d'ouverture et le courant unitaire de chaque canal ionique.

L'addition de plusieurs courants unitaires de type rectangulaire (Fig. 1.16) ne donne pas un courant global de forme rectangulaire mais un courant qui s'active rapidement et s'inactive progressivement (voir la figure 1.20).

Le courant global a des propriétés similaires à celles du courant unitaire. Il existe la même valeur seuil de potentiel permettant l'activation du courant unitaire ou du courant global. La conductance globale de l'ensemble des canaux détermine, comme pour le canal unitaire, la relation entre courant global et force électromotrice, soit $I_x = g_x (E_m - E_x)$ (voir supra). Enfin, le potentiel d'inversion E_{inv} , c'est-à-dire la valeur du potentiel de membrane pour laquelle le courant global s'annule avant de changer de sens, correspond à la valeur du potentiel d'équilibre pour l'ion perméant transitant à travers ces canaux.

Par contre, la relation courant global-potentiel (I - V) n'est pas linéaire comme la relation i - V à l'échelon unitaire. La courbe I - V a une forme caractéristique en cloche. La première partie de cette cloche est liée au fait que lorsque le potentiel de membrane atteint la valeur seuil, tous les canaux ne s'ouvrent pas immédiatement ni de manière synchrone. Les canaux qui s'ouvrent permettent l'établissement d'un courant ionique qui modifie la valeur du potentiel de membrane et contribue à ouvrir d'autres canaux de la population considérée jusqu'à ce que, progressivement, l'ensemble des canaux soient ouverts permettant au courant d'atteindre alors sa valeur maximale. La deuxième partie de la cloche est en rapport avec le fait que lorsque le potentiel de membrane se rapproche de la valeur du potentiel d'équilibre de l'ion considéré, la force électromotrice ($E_m - E_x$) diminue. L'amplitude du courant diminue alors

également, même si tous les canaux restent ouverts, c'est-à-dire même si la conductance reste constante et égale à sa valeur maximale.

Fonctionnement des canaux ioniques

Canaux ioniques et potentiel d'action

Le fonctionnement de l'ensemble des canaux ioniques est responsable du courant électrique global de la cellule et du potentiel d'action. L'approche du fonctionnement du canal ionique unitaire permet, en revenant à l'échelon de la cellule entière (avec l'ensemble de ses canaux), de décrire le signal électrique global. Pour des raisons didactiques, l'intervention des différents canaux sera envisagée successivement.

Les *canaux sodiques* jouent un rôle majeur dans la genèse du potentiel d'action de nombreuses cellules excitables, comme les cellules nerveuses, musculaires striées, cardiaques... Envisageons d'abord le cas théorique où seuls des canaux sodiques seraient présents. Si un stimulus bref dépolarise partiellement la membrane, certains de ces canaux sodiques vont s'ouvrir permettant un *influx d'ions Na^+* .

Cet influx d'ions Na^+ génère lui-même une *dépolarisation*, des charges positives entrant à l'intérieur de la cellule. Cette dépolarisation membranaire ouvre à son tour de plus en plus de canaux Na^+ permettant théoriquement au potentiel de membrane de tendre vers la valeur du potentiel d'équilibre aux ions Na^+ (environ +60 mV). À ce stade, la force liée au gradient électrochimique des ions Na^+ s'annule et donc l'entrée de Na^+ cesse, réalisant un nouvel état d'équilibre, les canaux sodiques étant ouverts. Cette situation ne se prolonge pas car la dépolarisation membranaire a modifié le champ électrique transmembranaire et la conformation «ouvert» des canaux sodiques devient instable. Ceux-ci changent donc de conformation et se ferment. Le potentiel de membrane revient alors progressivement à sa valeur de repos, au fur et à mesure que la pompe Na^+-K^+ ATPase rétablit la différence de concentration en Na^+ de part et d'autre de la membrane (Fig. 1.17).

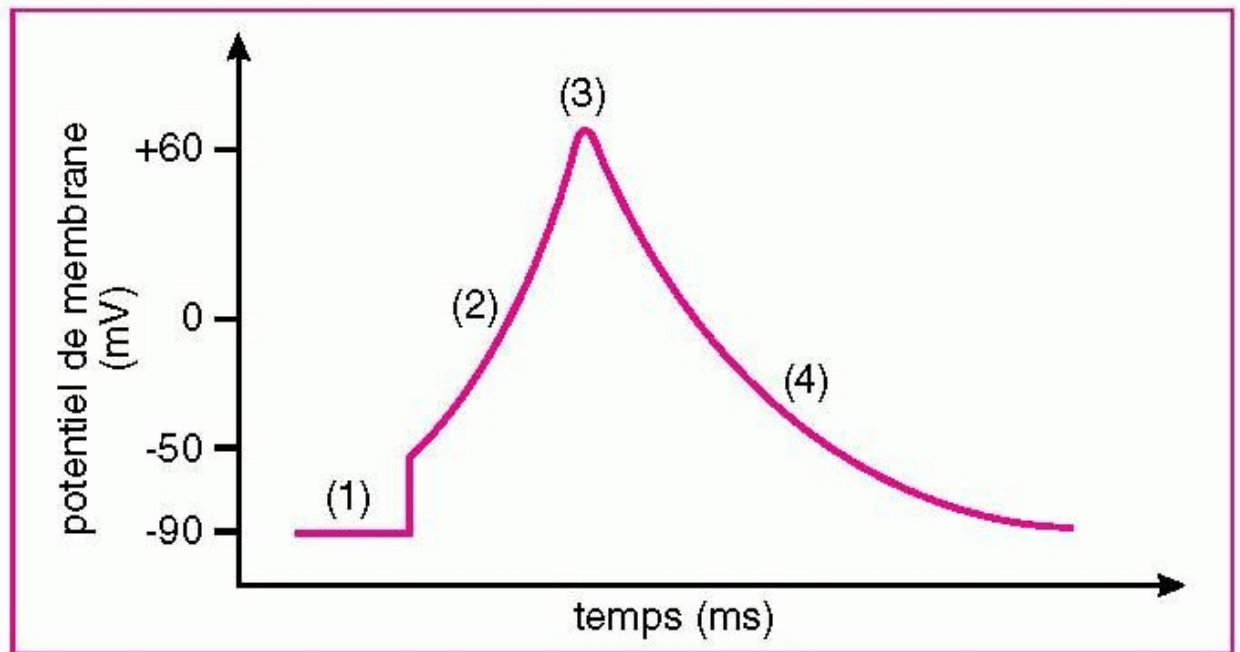


Figure 1.17 Canaux sodiques et potentiel d'action. Pendant la phase (1), un stimulus dépolarise la membrane jusqu'à la valeur de -50 mV , entraînant l'ouverture des canaux sodiques. Pendant la phase (2), les canaux sodiques sont ouverts, il y a influx de Na^+ , ce qui amène la valeur du potentiel de membrane vers celle de l'équilibre aux ions Na^+ à $+60\text{ mV}$. En (3), les canaux sodiques se ferment car leur état conformationnel ouvert n'est plus stable à ce niveau d'énergie. En (4), les canaux sont fermés. Le potentiel de membrane revient à sa valeur de repos, la pompe Na^+-K^+ ATPase rétablissant les concentrations initiales de Na^+ et K^+ de part et d'autre de la membrane. La valeur de $+60\text{ mV}$ représentée dans cette figure ainsi que dans les deux suivantes est théorique. En effet, le potentiel de membrane n'atteint jamais la valeur de E_{Na^+} au moins parce que les canaux potassiques «de fuite» restent ouverts.

Les canaux potassiques interviennent également dans le potentiel d'action. Si la dépolarisation, et donc la partie ascendante du potentiel d'action, dépend bien de l'ouverture des canaux sodiques, elle entraîne également l'ouverture des canaux K^+ mais avec un certain temps de latence par rapport à celle des canaux Na^+ . Lors de l'ouverture des canaux potassiques, le gradient électrochimique aux ions K^+ favorise l'efflux de K^+ ; les canaux K^+ jouent donc un rôle dans la repolarisation. En effet, leur ouverture est maximale au moment où les canaux Na^+ se ferment, lorsque la cellule est dépolarisée. L'efflux de potassium tend alors à ramener la valeur du potentiel de membrane vers celle du potentiel d'équilibre aux ions K^+ , c'est-à-dire -90 mV , valeur proche de celle du potentiel de repos (Fig. 1.18).

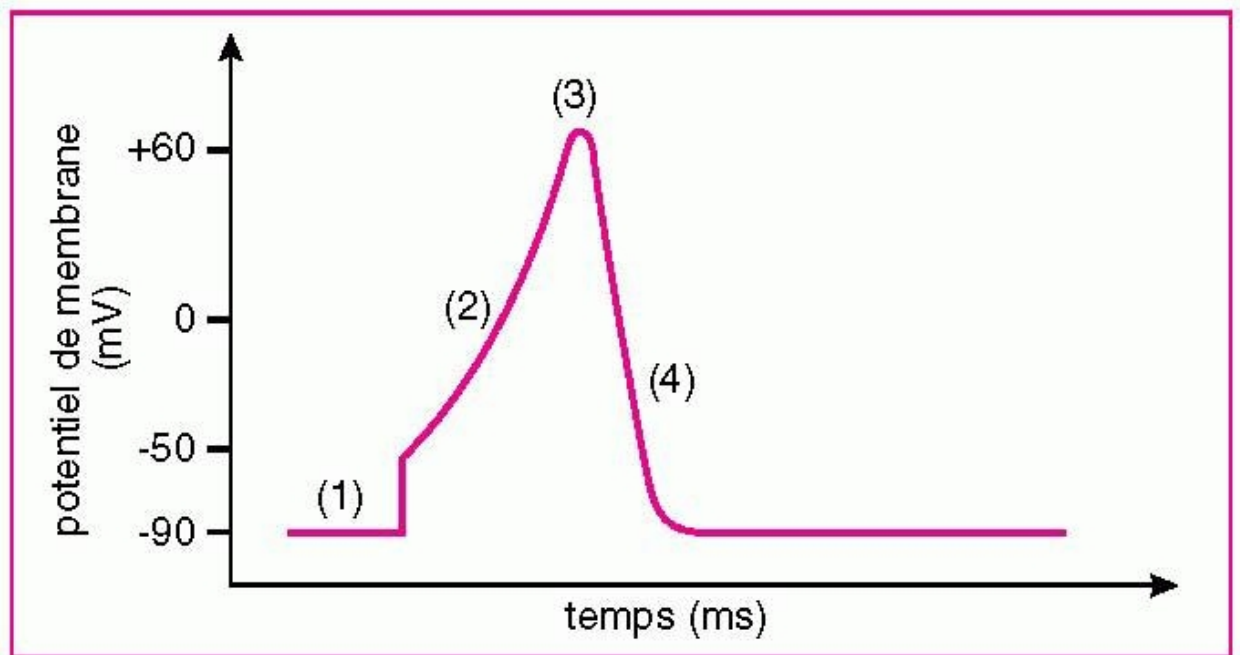


Figure 1.18 Comme dans la figure précédente, la phase (2) est liée à l'ouverture des canaux sodiques. Mais (1) et (2) ont, de plus, entraîné l'ouverture des canaux potassiques qui a lieu en (3). La repolarisation en (4) est donc plus rapide, l'efflux de K^+ ramenant le potentiel de membrane vers E_{K^+} . Le rétablissement des concentrations initiales de Na^+ et K^+ de part et d'autre de la membrane dépend toujours de la pompe Na^+-K^+ ATPase.

L'ouverture des canaux calciques tend à pérenniser la dépolarisation membranaire, puisque le potentiel d'équilibre aux ions Ca^{2+} est de +130 mV. Ils s'ouvrent à un potentiel de membrane plus élevé (plus proche de 0) que dans le cas des canaux Na^+ . Quand ils sont ouverts, ils prolongent la dépolarisation, augmentant ainsi la durée du potentiel d'action. Leur fermeture est retardée par rapport à celle des canaux Na^+ , car la repolarisation membranaire dépendant toujours essentiellement du fonctionnement des canaux K^+ (Fig. 1.19).

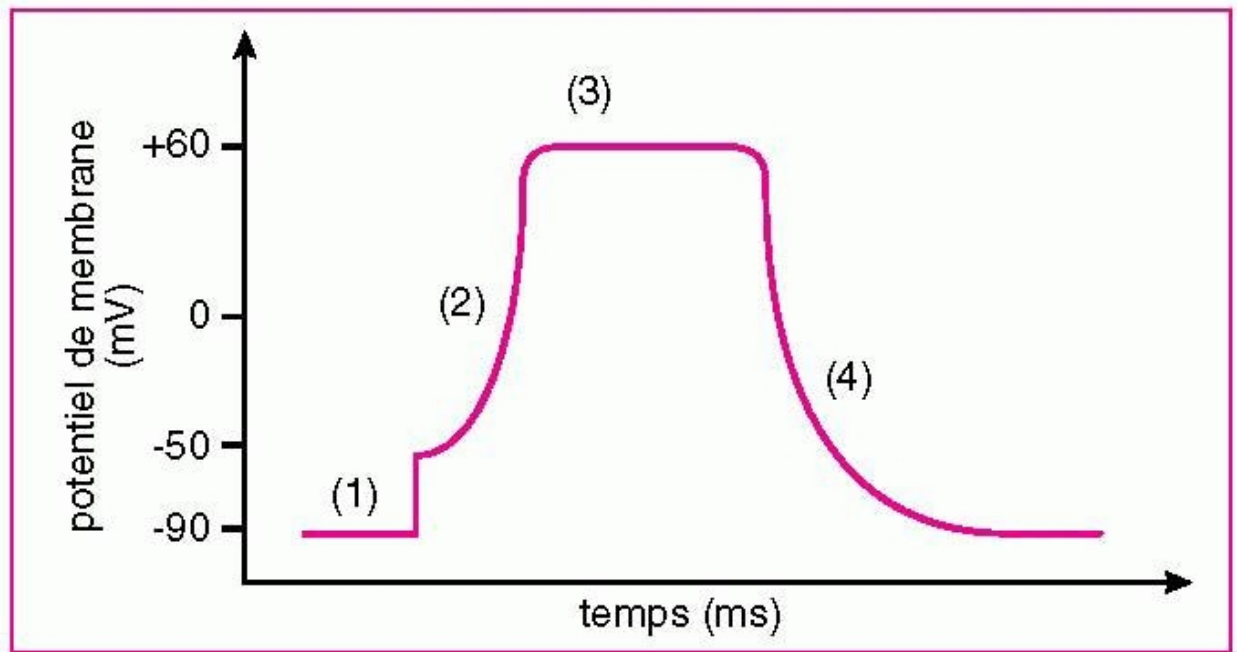


Figure 1.19 Par rapport à la figure précédente, la phase (3) apparaît allongée car les canaux calciques sont ouverts. Théoriquement, cette ouverture des canaux calciques devrait élever le potentiel de membrane de +60 mV (E_{Na^+}) à +130 mV ($E_{Ca^{2+}}$). Le potentiel a été représenté constant en (3), pour rappeler que, simultanément, les canaux K^+ sont aussi ouverts. En (3), le potentiel de membrane adopte donc une valeur intermédiaire entre $E_{Ca^{2+}}$ (+130 mV) et E_{K^+} (-90 mV). Le potentiel retourne à sa valeur de repos en (4), lorsque les canaux calciques se ferment.

Répartitions des canaux Na^+ , K^+ et Ca^{2+} dans les tissus excitables

Au total, la nature du potentiel d'action dépend du type de cellules excitables. Pour certaines cellules excitables, notamment les neurones et le muscle squelettique, le potentiel d'action résulte de la mise en jeu des canaux sodiques et potassiques. Ces potentiels d'action sont inhibés par la tétrodotoxine (TTX), toxique bloqueur des canaux sodiques extrait des organes génitaux du tédron (poisson des mers asiatiques). Dans le cœur, le potentiel d'action présente un plateau de dépolarisation lié à l'activation des canaux calciques. Dans le muscle lisse, le potentiel d'action ne résulte que du fonctionnement des canaux calciques et potassiques. Il n'est pas inhibé par la TTX mais par les inhibiteurs calciques. Ainsi, l'association de différents canaux au niveau de la membrane confère à la cellule sa «personnalité» électrique.

Études des courants ioniques

Ce fonctionnement des canaux participant au potentiel d'action peut être mis en évidence pendant une expérience de potentiel imposé. La dépolarisation d'une cellule au repos active un courant global, d'abord entrant puis sortant, qui résulte de la superposition des courants liés au fonctionnement des canaux de chaque espèce ionique. Dans le cas d'une cellule dont les potentiels d'action ne sont liés qu'à l'activation des canaux sodiques et potassiques, les

courants peuvent être représentés comme dans la figure 1.20 . Dans le cas d'une cellule dont le potentiel d'action est lié aux canaux calciques et potassiques, la dépolarisation active un courant global, là aussi initialement entrant (de nature calcique) puis sortant (de nature potassique) (Fig. 1.21).

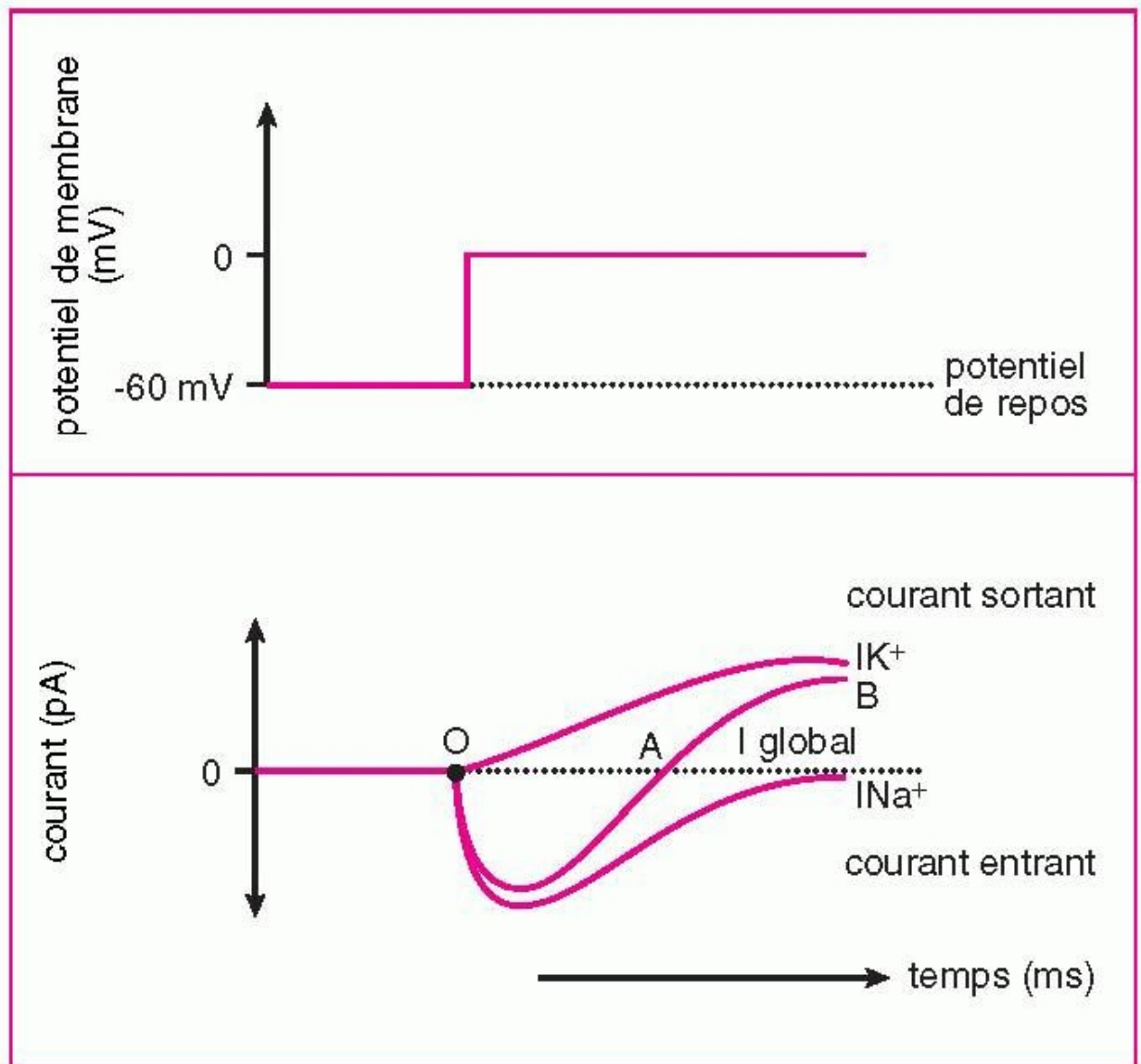


Figure 1.20 Courants sodique et potassique. La dépolarisation imposée a activé un courant global initialement entrant (O → A) puis sortant (A → B). Ce courant est la somme d'un courant initial entrant sodique (I_{Na^+}), qui s'inactive progressivement, et d'un courant sortant potassique (I_{K^+}), dont l'activation est retardée par rapport à celle de I_{Na^+} .

La composante du courant sortant est, dans ce cas, différente de celle vue dans l'exemple précédent. On met ici en évidence que le courant sortant potassique est formé de deux composantes dont l'une est activée plus rapidement que l'autre. Il existe en effet des canaux potassiques calcium-dépendants ainsi appelé parce que leur ouverture est contrôlée par l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium qui dépend du fonctionnement du canal calcique potentiel-dépendant. La dépolarisation

ouvre le canal calcique, permettant l'influx de calcium, dont la concentration cytoplasmique augmente alors. Cette augmentation active rapidement un courant sortant potassique calcium-dépendant. À ce courant sortant potassique vient s'ajouter secondairement le courant potassique induit par la dépolarisation, analogue à celui vu dans l'exemple précédent. Cet exemple illustre l'intervention d'un canal ionique dont l'ouverture n'est pas dépendante du potentiel de membrane mais de la variation de concentration calcique intracellulaire.

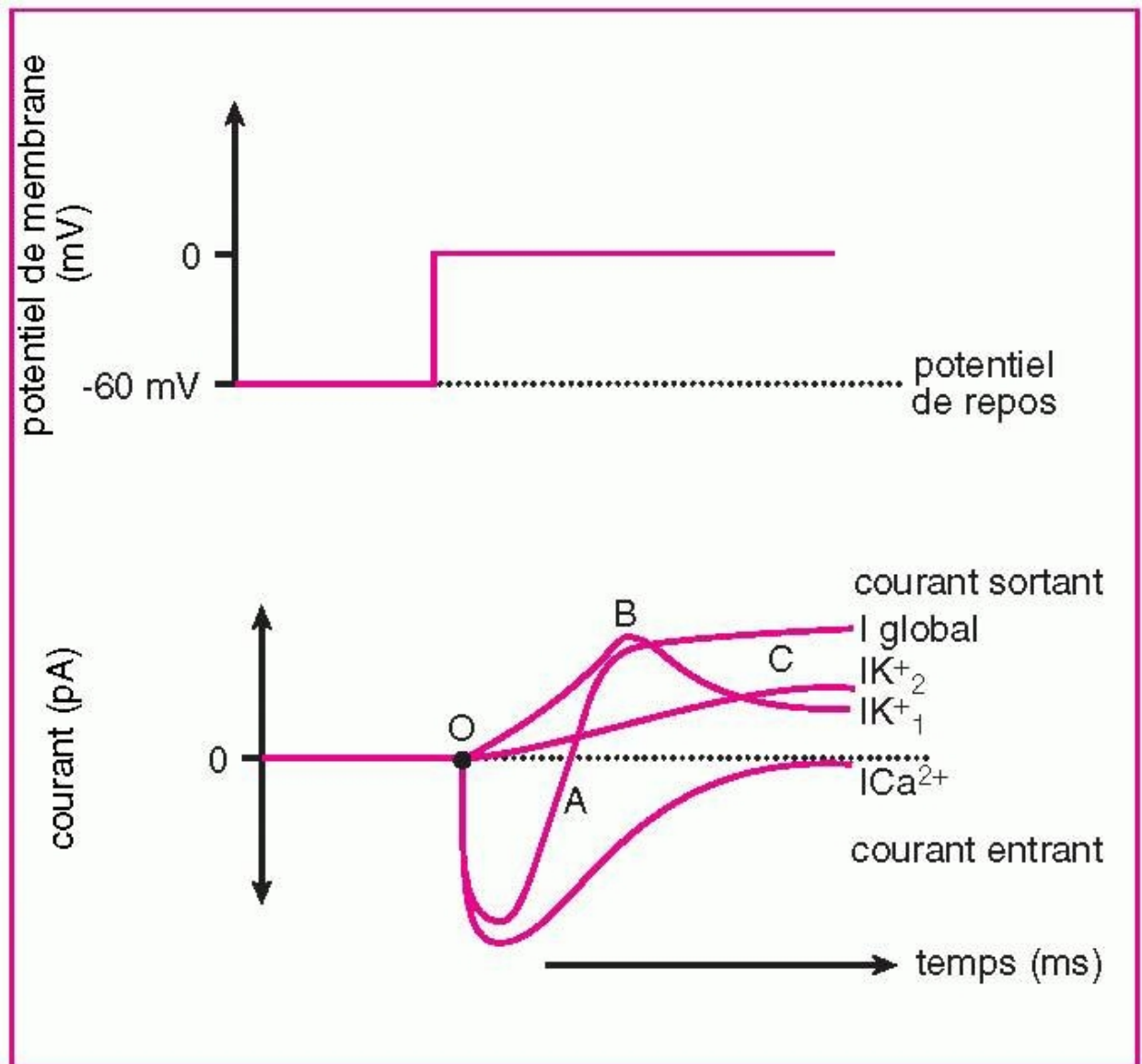


Figure 1.21 Courants calcique et potassique. La dépolarisation a activé un courant global initialement entrant (O → A) puis sortant précoce (A → B) et sortant retardé (B → C). Ce courant est la somme d'un courant initial entrant calcique ($I_{Ca^{2+}}$) qui a lui-même activé un courant potassique sortant précoce (I_{K+1}). La dépolarisation a ensuite activé un courant sortant retardé (I_{K+2}), de nature potassique, comme dans la figure 1.20 .

Les exemples donnés ci-dessus ne font intervenir que des canaux ioniques potentiel-dépendants, c'est-à-dire des canaux dont le mécanisme d'ouverture

et de fermeture est la variation du potentiel de membrane. Les autres types de canaux ioniques, récepteurs-canaux ou canaux activés par des récepteurs ont un mécanisme d'ouverture différent (qui sera traité ultérieurement); cependant, leurs propriétés sont similaires à celles des canaux potentiel-dépendants. Ouverts ou fermés par des ligands spécifiques, ils pourront participer, eux-aussi, au décours de potentiel d'action (voir Fig. 1.21 et paragraphe précédant en petits caractères).

Signal électrique et transmission de l'information

Le potentiel d'action est donc un signal électrique permettant la transmission de l'information, cette transmission ayant comme caractéristique d'être rapide.

Le potentiel d'action peut être le signal activateur de la réponse cellulaire qui dépend alors de la mise en jeu des seconds messagers intracellulaires. Le principal second messenger couplé au potentiel d'action est l'ion *calcium*. En effet, la variation du potentiel de membrane au cours du potentiel d'action peut activer, lorsqu'ils sont présents, les canaux calciques potentiel-dépendants. Cette activation entraîne un influx calcique qui augmente la concentration intracellulaire de calcium. Cet élément est fondamental dans l'initiation de la réponse cellulaire, qui peut être par exemple la libération d'un neurotransmetteur par les cellules nerveuses) la contraction du cœur ou celle d'un muscle lisse. Le potentiel d'action peut également se propager par contiguïté aux compartiments intracellulaires qui stockent le calcium et déclencher sa libération (réticulum sarcoplasmique du muscle strié squelettique par exemple). Les relations entre potentiel d'action et activation des autres seconds messagers (AMPC, IP_3 par exemple, voir infra) sont moins bien établis.

En plus de son action activatrice de la réponse cellulaire, le potentiel d'action peut propager l'information au sein de la même cellule. Cette fonction est particulièrement importante pour des cellules excitables de grande taille comme par exemple les neurones (conduction de l'influx nerveux, voir chapitre « Neurophysiologie »).

Le potentiel d'action peut par ailleurs se propager directement de cellule à cellule, par un mode de communication différent de celui de la synapse, où il existe une solution de continuité et l'intervention d'un neurotransmetteur chimique (voir chapitre « Neurophysiologie »). La propagation directe du potentiel d'action se fait à travers des connections entre cellules dont la résistance électrique est basse et qu'on appelle *gap junctions*.

La différence de potentiel de part et d'autre de la membrane cellulaire dépend de l'inégalité de répartition des ions dans les milieux intra- et extracellulaire. Cette inégalité de répartition est maintenue par des systèmes de transport actif, comme la pompe Na^+-K^+ ATPase. Les ions peuvent traverser la membrane cellulaire à travers des protéines spécialisées appelées canaux ioniques. Ces canaux sont soit ouverts soit fermés et leur ouverture est contrôlée soit par la valeur du potentiel de membrane, soit par la fixation d'un ligand sur son récepteur spécifique. Au repos, des canaux potassiques spécifiques, appelés canaux de fuite, sont ouverts: la valeur du potentiel de repos est donc proche de celle du potentiel d'équilibre des ions K^+ donnée par l'équation de Nernst,

c'est-à-dire aux environs de -80 mV.

Lorsqu'un potentiel d'action gagne la membrane, les canaux ioniques des ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+} s'ouvrent et se ferment en fonction de la valeur du potentiel de membrane. Quand ils sont ouverts, ils tendent à amener la valeur du potentiel de membrane à celle du potentiel d'équilibre à leur ion spécifique. Le potentiel d'action est un signal électrique qui peut propager l'information au sein de la même cellule, se propager directement de cellule à cellule, être le signal activateur de la réponse cellulaire et transmettre l'information d'une cellule à une autre par le biais d'une synapse.

Interaction ligand-récepteur

Le signal extracellulaire peut également activer une réponse cellulaire par des mécanismes ne faisant pas intervenir initialement une variation du potentiel de membrane. Dans ce cas, le messenger extracellulaire, ou *ligand*, agit sur un *récepteur* spécifique. L'interaction ligand-récepteur génère alors la réponse cellulaire, après plusieurs étapes intermédiaires.

Ces signaux chimiques agissant sur la membrane cellulaire sont schématiquement de trois types.

Tout d'abord, il peut s'agir de *médiateurs* chimiques locaux. Produits par certaines cellules, ils agissent sur d'autres situées dans leur voisinage immédiat. Ces médiateurs ne peuvent pas agir à distance, et sont soit rapidement captés par leurs cellules-cibles, soit détruits. Il peut également s'agir d'*hormones* produites par certaines cellules spécialisées des glandes endocrines (voir chapitre « Neuroendocrinologie »). Les hormones peuvent agir à distance de leur lieu de synthèse, et sont véhiculées par la circulation sanguine. Enfin, il peut s'agir de *neurotransmetteurs*, c'est-à-dire de substances qui, libérées par les cellules nerveuses, agissent sur des cellules cibles reliées à ces cellules nerveuses par l'intermédiaire de synapses (voir chapitre « Neurophysiologie »).

Ce sont les récepteurs sur lesquels viennent se lier les molécules de ligand qui permettent à la cellule de répondre au signal extracellulaire. Ces récepteurs sont situés sur la membrane cellulaire dans la majorité des cas, à deux exceptions principales près: les hormones stéroïdes et thyroïdiennes qui ne font pas intervenir de récepteur membranaire. Liposolubles, ces hormones traversent la membrane cellulaire et agissent directement sur des récepteurs intracellulaires.

Activation d'un canal ionique par interaction ligand-récepteur

L'activation du canal ionique peut générer la réponse cellulaire par deux mécanismes principaux. D'abord, l'ouverture du canal peut permettre un *influx d'ions* en quantité suffisante pour provoquer directement la réponse (Fig. 1.22). C'est le cas, par exemple, de l'activation des canaux calciques récepteurs-dépendants. Ce mécanisme concerne principalement les cellules non excitables, c'est-à-dire non électriquement actives et ne déclenchant pas de potentiel d'action.

L'autre mécanisme fait intervenir l'activation d'un canal ionique avec un

mouvement d'ion de faible amplitude qui modifie cependant la répartition des charges de part et d'autre de la membrane et donc le potentiel de membrane. Les canaux ioniques potentiel-dépendants sont alors activés, ce qui déclenche un potentiel d'action. Ce mécanisme concerne essentiellement les cellules excitables comme les neurones ou les cellules musculaires.

L'exemple du *récepteur-canal à l'acétylcholine* est particulièrement démonstratif à cet égard (Fig. 1.23). Au niveau de la membrane de la cellule musculaire striée squelettique et en regard de la terminaison nerveuse du neurone innervant cette cellule, se trouve le récepteur du neurotransmetteur impliqué dans la commande de la contraction musculaire, l'acétylcholine (ACh). L'ACh dispose de deux types de récepteurs très différents. Le récepteur *muscarinique* présent par exemple au niveau des cellules musculaires cardiaque et lisse est un récepteur couplé aux protéines G (voir infra). Par contre, le récepteur *nicotinique* présent notamment au niveau du muscle strié squelettique est un récepteur-canal formé de quatre sous-unités transmembranaires α , β , γ et δ assemblées en un pentamère avec deux sous-unités α (soit au total $\alpha_2\beta\gamma\delta$). Le site récepteur de l'ACh est dans le domaine hydrophile extracellulaire NH_2 terminal de la sous-unité α . Ainsi, chaque récepteur-canal fixe deux molécules d'ACh. La partie canal ionique est formée par l'organisation en «rosette» des parties hydrophobes transmembranaires des différentes sous-unités. La fixation de deux molécules d'ACh entraîne un changement de conformation de la protéine vers un état où le canal ionique est alors ouvert. Ce canal ionique est sélectivement perméable aux cations mais il est non spécifique. La conductance unitaire est de l'ordre de 40 pS et le potentiel d'inversion pour lequel le courant cationique entrant s'annule avant de devenir sortant est de l'ordre de 0 mV. Cette valeur ne correspond à aucun des potentiels d'équilibre aux cations (voir supra). Le potentiel d'inversion est grossièrement «intermédiaire» entre la valeur du potentiel d'équilibre aux ions K^+ (-90 mV) et celle aux ions Na^+ ($+60$ mV). Ainsi, en présence d'ACh, le canal cationique non spécifique ouvert peut laisser passer des ions Na^+ et K^+ . Cependant, dans les conditions physiologiques, lorsque le récepteur-canal nicotinique fixe l'ACh qui va induire l'excitation musculaire, la cellule est au potentiel de repos (≈ -80 mV). À cette valeur de potentiel, la force électromotrice qui tend à faire rentrer les ions Na^+ ($E_m - E_{\text{Na}^+} = -80 - (+60) = -140$ mV) est largement supérieure à celle qui tend à faire sortir les ions K^+ ($E_m - E_{\text{K}^+} = -80 - (-90) = +10$ mV). Lorsque le canal s'ouvre, il entre donc plus d'ions Na^+ qu'il ne sort d'ions K^+ . L'effet de l'ouverture du canal est donc une *dépolarisation membranaire*. Si la terminaison nerveuse libère suffisamment de molécules d'acétylcholine pour activer suffisamment de récepteurs-canaux, la dépolarisation peut être suffisante pour permettre le déclenchement d'un potentiel d'action, c'est-à-dire pour permettre à la membrane cellulaire musculaire d'atteindre la valeur seuil d'ouverture des canaux Na^+ potentiel-dépendants (voir supra).

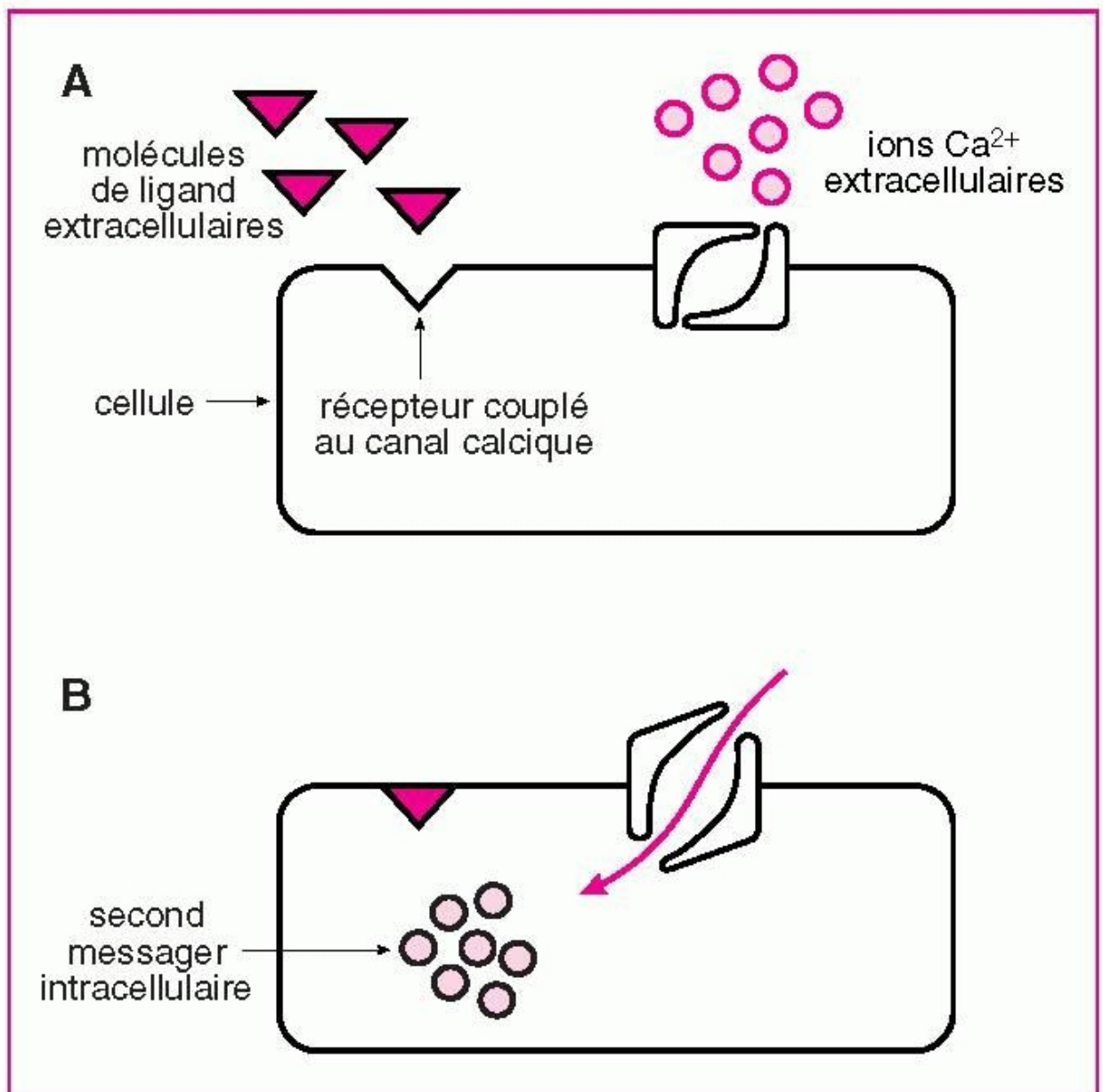


Figure 1.22 Activation d'un canal ionique par interaction ligand-récepteur. L'interaction ligand-récepteur ouvre le canal calcique permettant l'entrée d'ions calcium qui agissent comme seconds messagers.

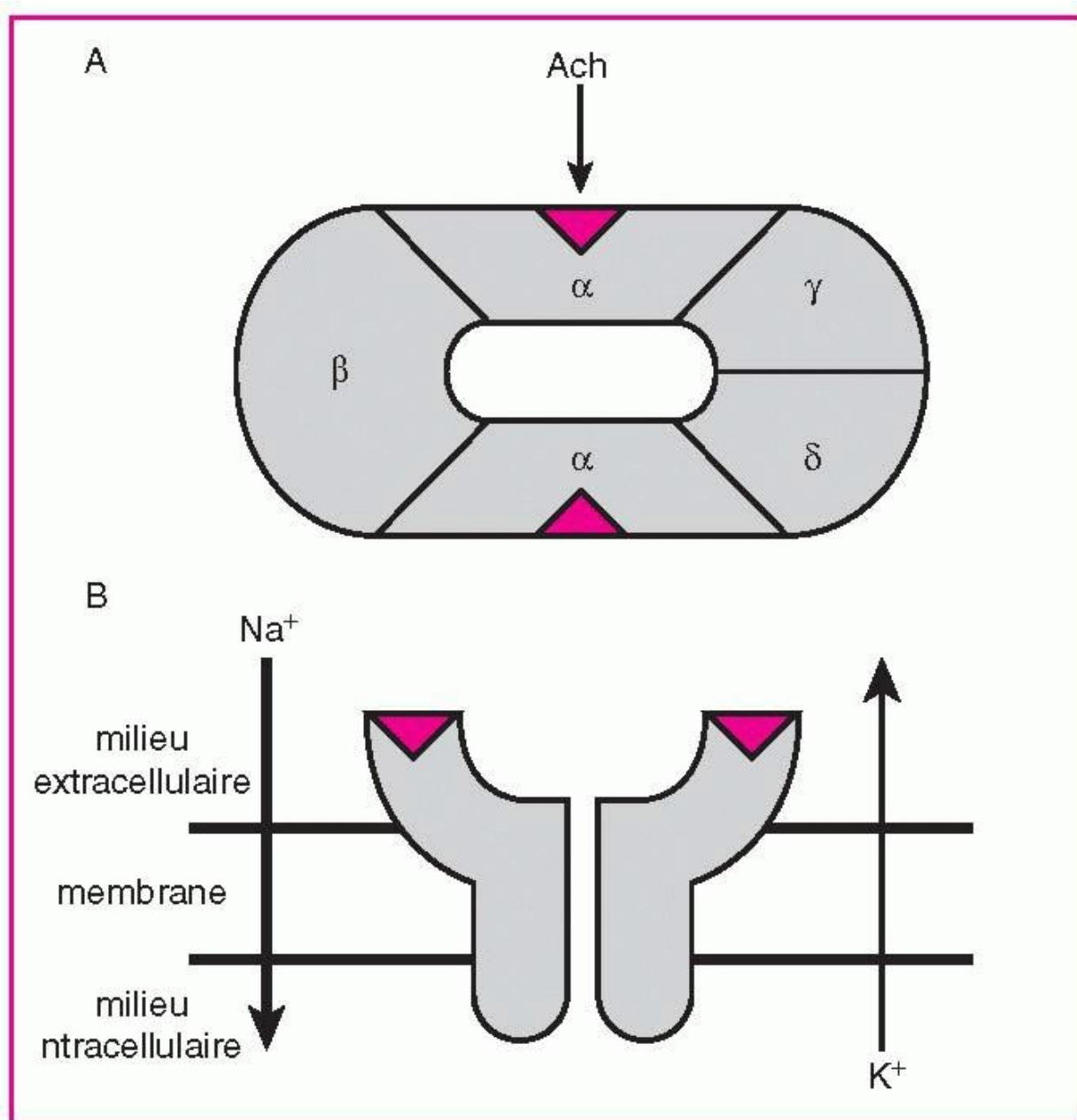


Figure 1.23 Récepteur-canal nicotinique. A. Structure pentamérique; chaque sous-unité a fixe une molécule d'ACh; B. Fonctionnement: le canal cationique non spécifique laisse passer les ions Na^+ dont le gradient électrochimique est plus important (voir texte).

Les propriétés pharmacologiques du récepteur-canal nicotinique de l'ACh sont utilisées quotidiennement en médecine. Les curares (essentiellement utilisés au cours de l'anesthésie générale) sont des antagonistes compétitifs (voir infra). Ils se fixent sur le même site récepteur que l'ACh mais n'induisent ni le changement de conformation ni l'ouverture du canal ionique. Ils entraînent donc un relâchement musculaire. D'autre part, les anesthésiques locaux comme la procaine sont des bloquants du canal ionique. Ils se fixent dans la partie canal du récepteur-canal ouvert par l'ACh et empêchent les cations de passer. La modulation pharmacologique du récepteur-canal nicotinique ainsi que celle de la concentration d'ACh au voisinage du récepteur (par modulation de

l'activité des enzymes qui dégradent l'ACh, les acétylcholinestérases) représentent des moyens d'agir de façon thérapeutique sur la contraction musculaire.

Les récepteurs-canaux nicotiniques sont également présents au niveau du système nerveux central et des ganglions du système nerveux autonome.

D'autres récepteurs-canaux jouent un rôle important dans l'excitabilité cellulaire. L'activation de certains de ces récepteurs-canaux entraîne une augmentation de l'excitabilité. C'est le cas du sous-type 5HT₃ des récepteurs à la sérotonine, du sous-type P_{2x} des récepteurs à l'ATP et des récepteurs-canaux aux acides aminés excitateurs comme les récepteurs NMDA, AMPA et Kainate. Dans tous les cas, le canal ionique de ces récepteurs-canaux est un canal cationique et l'activation de ces récepteurs-canaux conduit à une dépolarisation membranaire comme dans le cas du récepteur-canal nicotinique. Les récepteurs-canaux associés aux acides aminés inhibiteurs sont le sous-type GABA_A des récepteurs du GABA (acide γ-aminobutyrique) et le récepteur-canal de la glycine. Dans ces deux cas, le canal ionique est sélectivement perméable aux ions Cl⁻ et l'activation du récepteur-canal entraîne une entrée dans la cellule d'ions Cl⁻ tendant à *hyperpolariser* la cellule et donc à diminuer son excitabilité.

Activation enzymatique de la synthèse des seconds messagers par interaction ligand-récepteur

Cette forme de transmission de l'information concerne essentiellement une vaste famille de récepteurs appelés récepteurs couplés aux protéines G (protéines capables de lier les nucléotides guanyliques). De manière générale, ces récepteurs présentent sept domaines transmembranaires. La partie NH₂ se trouve du côté extracellulaire. La 3^e boucle intracellulaire et le grand domaine terminal hydrophile cytoplasmique sont impliqués dans l'interaction récepteur-protéine G (Fig. 1.24). Plusieurs enzymes impliquées dans la formation des seconds messagers sont contrôlées par ces récepteurs couplés aux protéines G (Fig. 1.25). Les enzymes ainsi que les seconds messagers qu'ils produisent sont indiqués dans le tableau suivant.

Enzyme	Second(s) messagers(s)
Adénylyl cyclase	AMPC
Phospholipase C ou (phosphoinositidase)	Diacylglycérol (DAG) et Inositol triphosphate (IP ₃)
Phospholipase A ₂	Acide arachidonique
Phospholipase D	Acide phosphatidique (?)

L'exemple le mieux connu est celui du récepteur β de l'adrénaline (neurotransmetteur du système nerveux central et hormone produite par la

glande médullo-surrénale) et son effecteur l'adénylyl cyclase responsable de la formation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

L'AMPc constitue, avec l'ion calcium, un second messenger particulièrement important. L'AMPc est formée à partir de l'ATP grâce à l'adénylyl cyclase dont l'activité est contrôlée par l'interaction ligand-récepteur (Fig. 1.26) avec intervention des protéines G. L'adénylyl cyclase est une glycoprotéine transmembranaire dont le site catalytique est situé vers la face cytoplasmique de la membrane. L'activation de l'adénylyl cyclase ne peut se faire sans la présence de GTP, ce qui a conduit à proposer l'existence d'un transducteur (ou commutateur moléculaire) entre le récepteur et l'effecteur enzymatique. Ce rôle de transducteur est assuré par les protéines G (Fig. 1.24 et 1.26).

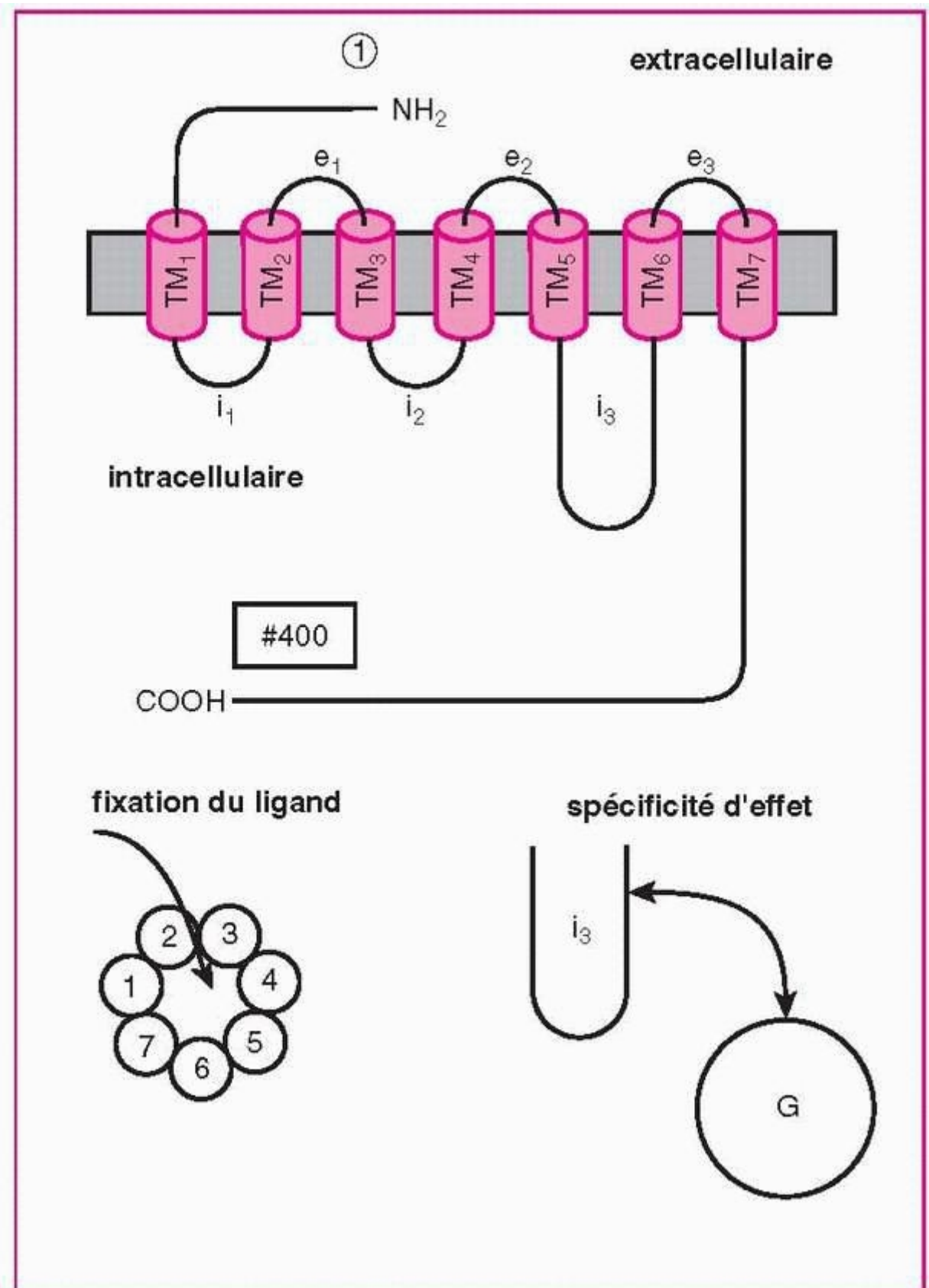


Figure 1.24 Structure générale des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. TM: domaine transmembranaire; e: boucle extracellulaire; i: boucle intracellulaire.

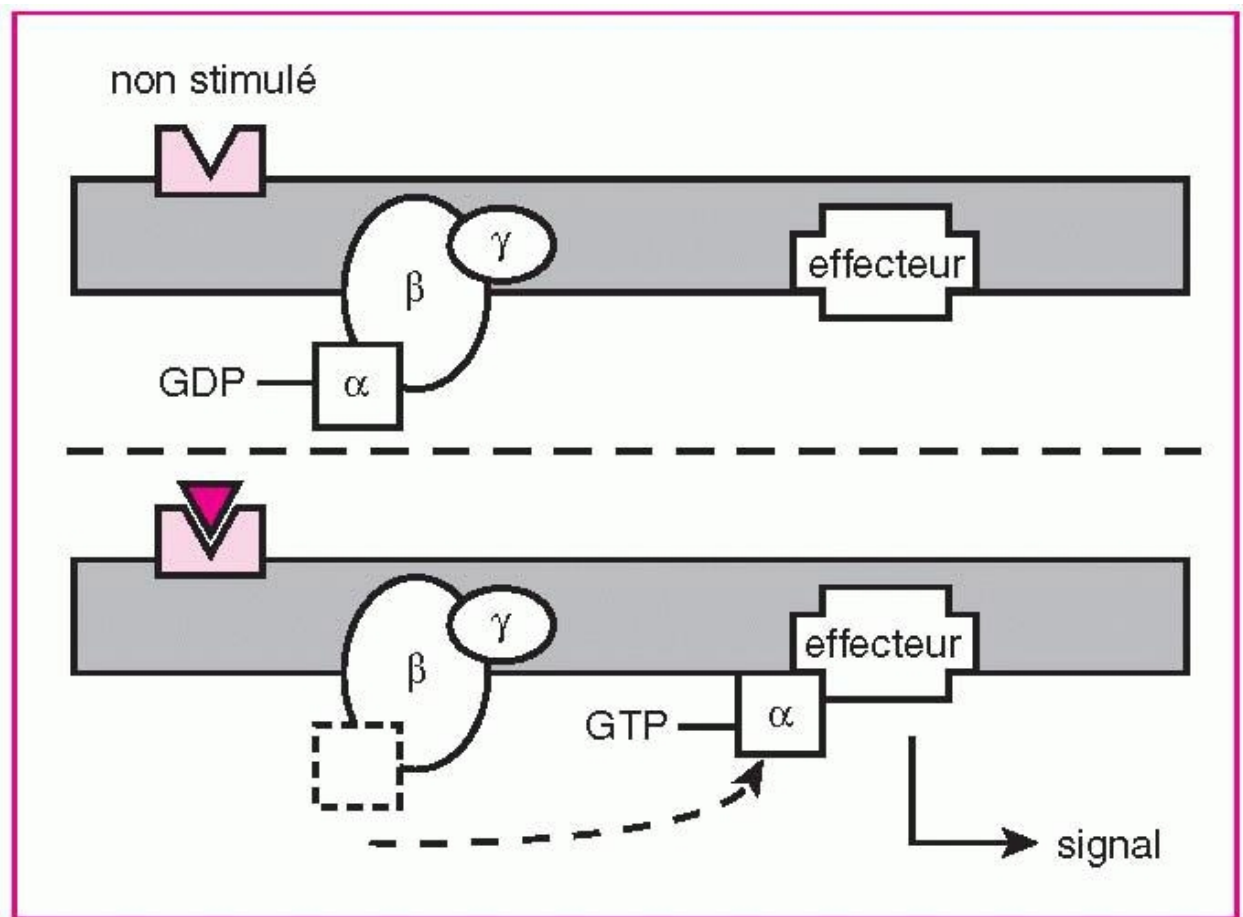


Figure 1.25 Fonctionnement des protéines G. L'activation du récepteur entraîne une dissociation de la sous-unité α de la protéine G, qui fixe alors le GTP au lieu du GDP et va activer l'effecteur approprié, induisant le signal intracellulaire.

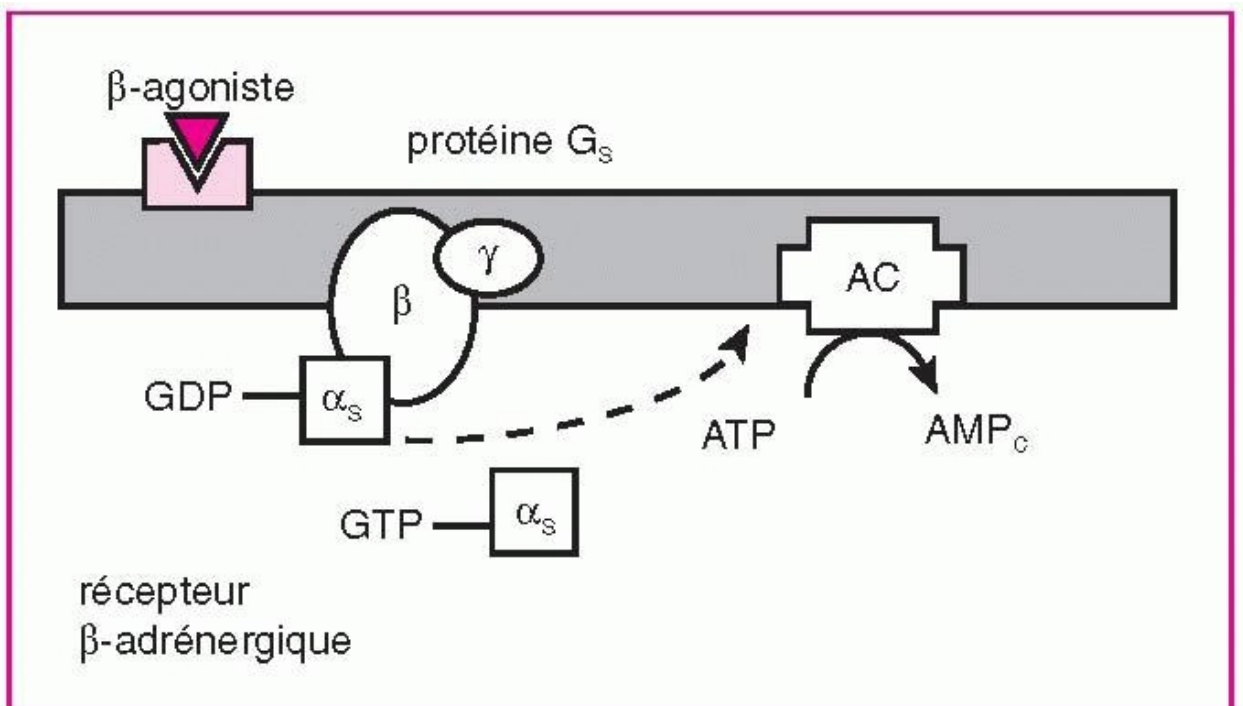


Figure 1.26 Activation de l'adénylyl cyclase (AC) par interaction ligand-récepteur β -adrénergique grâce à la protéine G_s . AC transforme l'ATP en AMP_c .

Les étapes qui existent entre l'activation du récepteur et la stimulation de l'adénylyl cyclase sont les suivantes. En absence de ligand, la protéine G activatrice, appelée G_s , est un hétérotrimère formé d'une sous-unité α (appelée α_s) fixant le GDP et associé à deux autres sous-unités β et γ . La fixation du ligand sur le récepteur entraîne un échange GDP/GTP ainsi qu'une dissociation de la sous-unité α_s qui s'associe alors à l'adénylyl cyclase pour l'activer. α_s est une GTPase qui hydrolyse le GTP en présence de Mg^{2+} permettant, d'une part, l'activation de l'adénylyl cyclase et la formation d' AMP_c (Fig. 1.26) et, d'autre part, le retour à l'état inactif de la protéine G. En effet, après hydrolyse du GTP, α_s -GDP peut se lier de nouveau à $\beta\gamma$ et le complexe α_s -GDP- $\beta\gamma$ peut être donc activé de nouveau par une interaction ligand-récepteur. La protéine G_s a donc servi de «commutateur moléculaire» en passant de l'état fonctionnel «inactif» par liaison avec le GDP à celui d'état «actif» par liaison avec le GTP avant de revenir à l'état «inactif» après hydrolyse du GTP en GDP. Une autre fonction de la protéine G_s est de servir d'amplificateur de signal. En effet, l'interaction ligand-récepteur est susceptible d'activer de nombreuses molécules d' α_s -GTP. Celles-ci peuvent activer alors un nombre plus important de molécules d'adénylyl cyclase entraînant ainsi une amplification du message.

L'activité de l'adénylyl cyclase peut-être inhibée par une autre protéine G de type inhibiteur appelée G_i . Le mécanisme de l'inhibition est moins connu que celui de l'activation par G_s . Comme G_s , G_i est un hétérotrimère formée de la sous-unité α_i qui fixe le GDP à l'état inactif et l'échange avec le GTP lors de l'activation par interaction ligandrécepteur. L'échange entraîne la dissociation de α_i et de $\beta\gamma$. α_i est probablement responsable de l'inhibition de l'adénylyl cyclase. Ce double contrôle de l'adénylyl cyclase par G_s (activateur) et G_i (inhibiteur) est illustré dans la figure 1.27 . Au niveau des systèmes adrénérergique et cholinérergique du système nerveux autonome, il existe des récepteurs activables par neurotransmetteurs couplés avec différentes protéines G. Les récepteurs β -adrénérergiques sont couplés à G_s et leur activation favorise donc la production d' AMP_c . Certains récepteurs cholinérergiques, les M_2 muscariniques sont couplés à G_i et inhibent donc la production d' AMP_c . Ce mécanisme est un de ceux qui explique les effets biologiques opposés de ces deux systèmes.

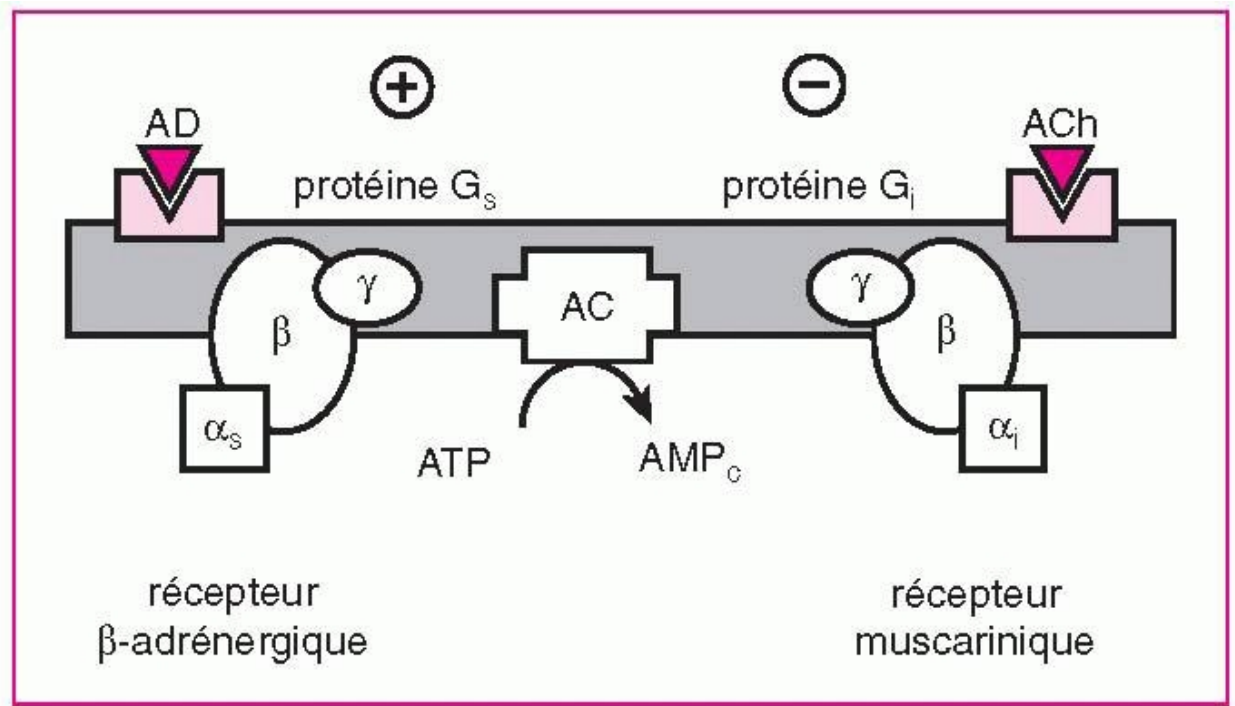


Figure 1.27 Double contrôle de l'adénylyl cyclase par les protéines G activatrice et inhibitrice. L'activation du récepteur - par exemple β -adrénergique avec de l'adrénaline (AD) - active la protéine G_s , qui active l'adénylyl cyclase (AC) pour former de l' AMP_c . L'acétylcholine (ACh) active le récepteur muscarinique M_2 qui active la protéine G_i qui diminue l'activité de AC.

Le neurotransmetteur acétylcholine agit sur deux familles de récepteurs. Les récepteurs nicotiniques sont des récepteurs-canaux (voir supra). Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G_i . Il en existe au moins trois types. M_2 est couplée à G_i et diminue la production d' AMP alors que M_1 et M_2 sont couplées à une protéine G (G_q) stimulatrice de la phospholipase C (PLC) induisant la formation d' IP_3 (voir infra).

D'autres enzymes impliquées dans la production de seconds messagers sont contrôlées par l'activation de récepteurs couplés aux protéines G . La phospholipase C (PLC) ou phosphoinositidase hydrolyse les inositol polyphosphates ou phosphoinositides pour aboutir à la formation simultanée de deux seconds messagers, le diacylglycérol (DAG) et l'inositol triphosphate (IP_3). Il existe plusieurs isoformes de PLC selon les tissus. L'activité de la PLC nécessite la présence de calcium et il semble que les protéines G couplées aux récepteurs qui activent la PLC agissent en sensibilisant l'enzyme au calcium. L'existence de protéines G qui pourraient, comme G_i , inhiber l'activité de la PLC reste controversée. La PLC hydrolyse le phosphatidyl inositol, 4,5 diphosphate en DAG d'une part, et en IP_3 d'autre part. Le DAG est l'activateur d'une protéine intracellulaire, la protéine kinase C (PKC) qui joue un rôle important dans la signalisation cellulaire, souvent de façon conjointe avec l'ion calcium. L' IP_3 joue un rôle majeur dans la signalisation par l'ion calcium. L' IP_3 a la capacité de libérer le calcium séquestré dans des compartiments intracellulaires et

notamment dans le réticulum sarcoplasmique. La membrane du réticulum sarcoplasmique présente à sa surface des récepteurs-canaux à l' IP_3 qui sont des homotétramères, c'est-à-dire des structures formées de quatre monomères identiques. Chaque monomère est formé de huit segments qui traversent la membrane du réticulum. L'apposition des segments 7 et 8 de chacun des monomères constitue la partie canal de la protéine. Dans ce canal circule l'ion calcium depuis l'intérieur du réticulum (où la concentration est plus grande) jusqu'au cytoplasme (où elle est plus faible) après fixation de l' IP_3 sur la partie récepteur de la protéine.

La phospholipase A_2 (PLA_2) hydrolyse également un phospholipide membranaire, la phosphatidylcholine pour former de l'acide *arachidonique* (AA). L'activation de l'enzyme est là aussi contrôlée par une protéine G. L'acide arachidonique a des effets biologiques variés. Il est principalement à l'origine de deux familles de médiateurs importants. Lorsqu'il est métabolisé par la cyclo-oxygénase, il donne naissance à la famille des *prostaglandines*. Lorsqu'il est métabolisé par la lipo-oxygénase, il donne naissance à la famille des *leucotriènes*. Il est à noter que l'acide arachidonique peut également être produit indépendamment de l'action de la PLA_2 , directement à partir du DAG par action d'une diglycérade lipase.

Enfin, une autre enzyme, la phospholipase D est activée par les récepteurs couplés aux protéines G. Cette enzyme hydrolyse (comme la PLA_2) la phosphatidylcholine pour former de la choline et de l'acide phosphatidique. Le rôle de l'acide phosphatidique en tant que second messenger n'est pas encore bien établi.

Dans tous les exemples précédents, l'interaction ligand-récepteur active l'enzyme responsable de la formation du second messenger par l'intermédiaire des protéines G hétérotrimériques. C'est la sous-unité α qui confère à la protéine G sa spécificité. Ainsi, α_s et α_i caractérisent respectivement G_s et G_i impliquées dans le double contrôle de l'adénylyl cyclase. Ces deux sous-unités, qui ont des actions opposées sur le même effecteur, ont des poids moléculaires légèrement différents et des sensibilités différentes à l'action de certaines toxines. α_s (et donc G_s) est sensible à l'action de la toxine cholérique. Cette toxine, produite par l'agent pathogène responsable du choléra (*Vibrio cholerae*) active G_s conduisant, au niveau des cellules intestinales, à une activation de l'adénylyl cyclase avec accumulation d'AMPc. Cela induit une modification du transport de l'eau responsable des diarrhées sévères avec déshydratation qui caractérisent cette maladie. α_i (et donc G_i) n'est pas sensible à la toxine cholérique. Elle est sensible par contre à la toxine pertussique. Cette toxine est produite par l'agent pathogène responsable de la coqueluche (*Bordetella pertussis*). La toxine pertussique stabilise G_i dans l'état $\alpha\beta\gamma$ et bloque donc les effets de l'activation des récepteurs couplés à G_i . Ces toxines sont utilisées expérimentalement pour caractériser les protéines G. La mise en évidence de l'existence de protéines G qui, soit sont insensibles à la toxine cholérique ou à la toxine pertussique, soit sensibles aux deux toxines, a conduit à classer les protéines G en quatre groupes majeurs: G_s , G_i , G_q et G_{12} . Les principales caractéristiques de ces groupes les mieux connus G_s , G_i , et G_q

sont indiquées dans le tableau suivant.

Famille	G _s	G _i	G _q
Type de sous-unités α	α_s ; α_{olf}	α_i , mais aussi α_o , α_t , α_z	α_q , α_{11}
Toxine	TC (+)	TP (+)	?
Cible	AC	AC	PLC
Effet	AMPc $\uparrow$	AMPc $\downarrow$	IP3 $\uparrow$, DAG $\uparrow$, C α_{2+} $\uparrow$

α_{olf} : stimule l'adénylyl cyclase uniquement dans les tissus olfactifs.

α_o : surtout présente au niveau des protéines G couplées aux récepteurs du système nerveux central.

α_t : caractérise les protéines G_t ou transducines impliquées dans la phototransduction au niveau de la rétine.

TC: toxine cholérique; TP: toxine pertussique; AC: adénylyl cyclase; PLC: phospholipase C.

Les protéines G n'ont pas le rôle exclusif de moduler l'activité d'enzymes responsables de la formation de seconds messagers. Elles peuvent également moduler directement l'activité de canaux ioniques et donc participer au signal électrique (voir supra). Un exemple de cet effet est l'activation directe d'un canal potassique par la protéine G couplée au récepteur muscarinique de l'acétylcholine au niveau du cœur. L'hyperpolarisation liée à l'ouverture du canal potassique induite par la protéine G contribue au ralentissement de la fréquence cardiaque induit par la stimulation cholinergique.

Il existe une autre famille de protéines G qui fixe le GDP ou le GTP qui se présentent sous la forme de monomères. Ces protéines G monomériques sont souvent appelées «petites protéines G». Leurs fonctions dans la transduction du signal sont encore incomplètement connues.

Activation des récepteurs-enzymes

Les récepteurs-enzymes associent au niveau de la même protéine de la membrane plasmique d'une part la fonction récepteur et d'autre part la fonction effecteur (enzyme). L'activation des récepteurs à activité guanylyl cyclase permet la synthèse de GMPc qui va agir ensuite sur une protéine kinase spécifique, la PKG. La connaissance des mécanismes de transduction des autres récepteurs-enzymes, tyrosine kinase et tyrosine phosphatase, est encore très partielle.

La guanylyl cyclase est l'enzyme qui, comme l'adénylyl cyclase pour l'AMP (voir supra), catalyse la formation de GMPc à partir du GMP. Cependant, contrairement à l'adénylyl cyclase, la guanylyl cyclase n'est pas contrôlée par une protéine G. Elle existe sous une forme membranaire (ou transmembranaire) constituant alors un récepteur-enzyme. Elle existe également sous forme soluble cytoplasmique. Celle-ci est un hétérodimère formé d'une sous-unité α et d'une sous-unité β associée à une molécule d'hème. Cette forme cytosolique est activée par l'acide arachidonique, ou par certains de ses dérivés, ainsi que par les dérivés contenant du monoxyde d'azote ou NO. Ce dernier facteur est un messenger produit notamment par les cellules endothéliales vasculaires. En traversant la membrane plasmique des cellules musculaires lisses sous-jacentes dans la paroi des vaisseaux, le NO pourrait activer directement la guanylyl cyclase cytoplasmique et induire une vasodilatation. Il est vraisemblable que l'EDRF (*endothelium-derived-relaxing-factor*) soit le groupement NO. Dans ce cas, le GMPc produit par l'activation de la guanylyl cyclase soluble peut être considéré comme le second messenger du NO.

Le fonctionnement des récepteurs à activité tyrosine kinase est encore mal connu. La tyrosine kinase phosphoryle des résidus tyrosyls appartenant au récepteur lui-même et à différentes protéines intracellulaires. C'est le cas du récepteur à l'insuline ou des récepteurs aux facteurs de croissance. Il existe également des récepteurs à activité tyrosine phosphatase dont l'activation conduit à une dé-phosphorylation des résidus tyrosyls. Enfin, comme pour la guanylyl cyclase, des tyrosines phosphatases cytosoliques sont également décrites.

Mise en jeu des seconds messagers intracellulaires

L'AMPc et l'ion calcium sont deux des principaux seconds messagers qui assurent le couplage entre excitation et réponse cellulaire. Ils transmettent l'information entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. L'AMPc est synthétisé au niveau de la membrane plasmique grâce à l'adénylyl cyclase qui est activée par l'interaction entre le messenger extracellulaire (ou premier messenger ou encore ligand) et son récepteur membranaire. L'AMPc se fixe ensuite à un récepteur intracytoplasmique, qui est une protéine kinase, la PKA ou protéine kinase AMPc-dépendante, contenant une sous-unité dite «catalytique». La fixation de l'AMPc sur son récepteur intracytoplasmique libère la sous-unité catalytique qui peut ensuite aller phosphoryler une protéine. La protéine alors phosphorylée est une molécule informative qui permet de transformer un substrat (A), précurseur, en une forme différente (B) qui représente la réponse cellulaire (Fig. 1.28).

La spécificité du message extracellulaire est donc assurée, non pas par l'AMPc qui est une substance ubiquitaire, mais par la *spécificité du récepteur auquel se lie l'AMPc*. Ce récepteur est spécifiquement associé à un type de protéine kinase, elle-même spécifique du substrat protéique sur lequel elle peut agir.

L'ion calcium est un second messenger d'action plus complexe (Fig. 1.29). Les mécanismes qui augmentent sa concentration intracellulaire sont, en effet, multiples. Il peut y avoir, d'une part, un *influx de calcium extracellulaire* à

travers les canaux calciques potentiel-dépendants ou activés par les récepteurs, et/ou, d'autre part, une *libération du calcium stocké dans des compartiments intracellulaires* (comme le réticulum sarcoplasmique). La libération du calcium intracellulaire fait intervenir la *formation d' IP_3* par la phosphoinositidase ou PLC ainsi que le récepteur canal à l' IP_3 au niveau de la membrane du réticulum (voir supra). De plus, le DAG formé au cours de cette réaction a un double rôle: d'une part, il en résulte la production d'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes ayant un rôle important dans de nombreuses fonctions cellulaires ou tissulaires; d'autre part, il représente lui-même un second messager en activant de manière spécifique une protéine kinase, la protéine kinase C (PKC). Cette activation de la PKC dépend également du calcium. Le complexe DAG-PKC- Ca^{2+} catalyse la phosphorylation des protéines intervenant dans certaines réponses cellulaires. Quel qu'en soit le mécanisme, l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire permet au calcium de se lier à différents types de protéines appelées calciprotéines. Dans certains cas (la calmoduline par exemple), le complexe Ca^{2+} -calciprotéine active ensuite une série de réactions enzymatiques qui conduit à la réponse cellulaire (par exemple le complexe Ca^{2+} -calmoduline active une kinase qui permet la phosphorylation des chaînes légères de la myosine à l'origine de la contraction des muscles lisses). Pour d'autres calciprotéines, le complexe Ca^{2+} -calciprotéine est une enzyme directement activée par l'ion calcium (comme par exemple l'activation par le calcium de la glycérol oxydase dans les mitochondries). Il existe d'autres cas où le complexe Ca^{2+} -calciprotéine démasque une activité enzymatique (par exemple le complexe Ca^{2+} -troponine C démasque l'activité ATPasique de la myosine, ce qui déclenche alors la contraction des muscles striés squelettiques).

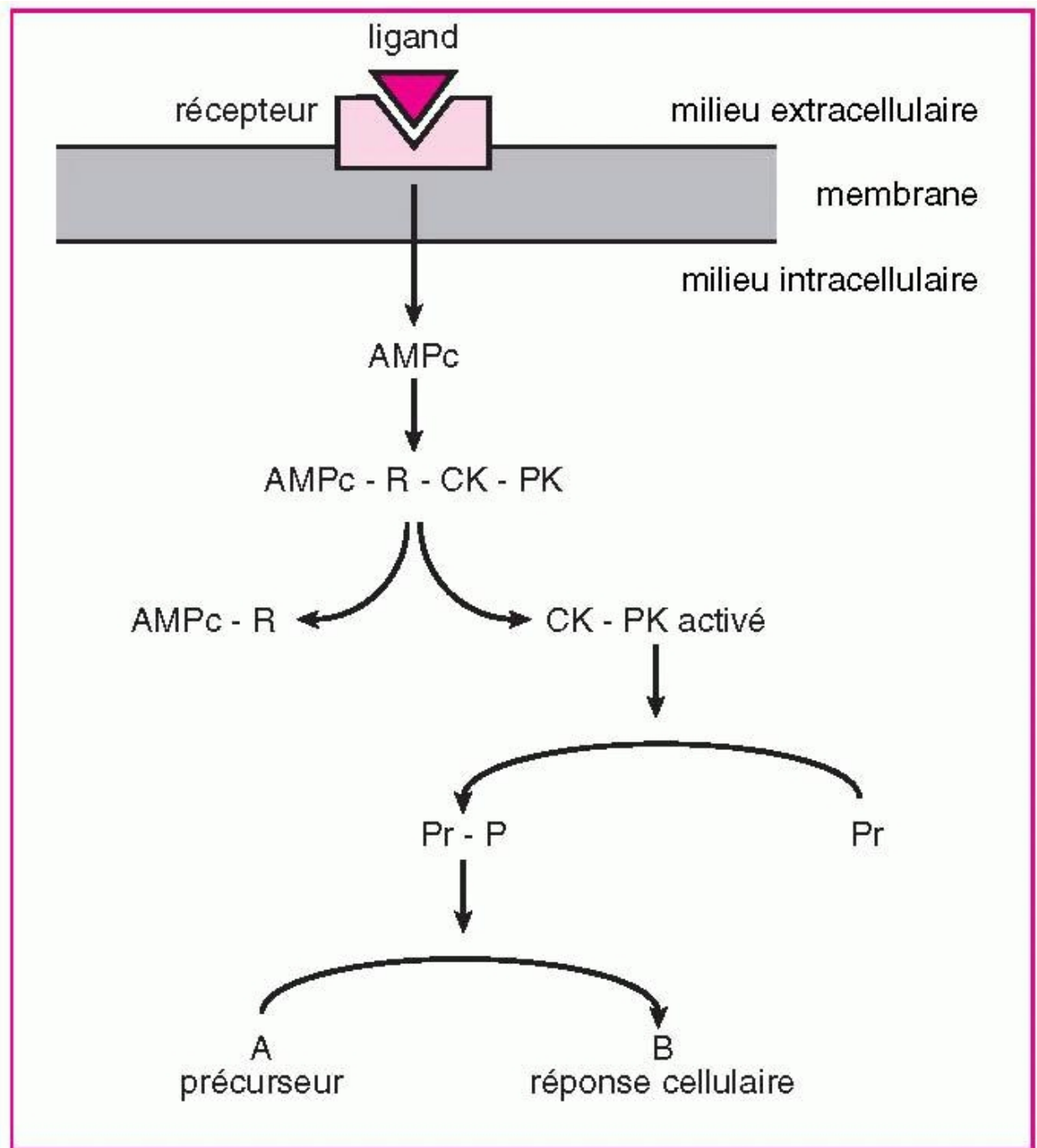


Figure 1.28 Action intracellulaire de l'AMPc. L'AMPc généré par l'interaction ligand-récepteur se fixe sur son propre récepteur (R) et active la sous-unité catalytique (CK) d'une protéine kinase (PK) qui phosphoryle une protéine Pr en Pr-P, ce qui provoque l'apparition de la réponse cellulaire (B).

Interactions entre seconds messagers (Fig. 1.30)

Ainsi, l'ion calcium d'une part, l'AMPc d'autre part, ne sont pas des messagers indépendants l'un de l'autre. Ils agissent de façon synchrone pour générer la réponse cellulaire. Les arguments suggérant qu'il existe une interaction entre ces deux messagers sont les suivants:

- l'AMPc contrôle le métabolisme cellulaire du Ca^{2+} ;

- le Ca^{2+} contrôle le métabolisme cellulaire de l'AMPc;
- l'AMPc module la sensibilité au Ca^{2+} d'éléments impliqués dans les réponses cellulaires dépendantes du Ca^{2+} ;
- des protéines-kinases dépendantes à la fois du Ca^{2+} et de l'AMPc catalysent la phosphorylation des mêmes protéines;
- le Ca^{2+} et l'AMPc contrôlent les mêmes fonctions cellulaires (sécrétion, contraction musculaire par exemple).

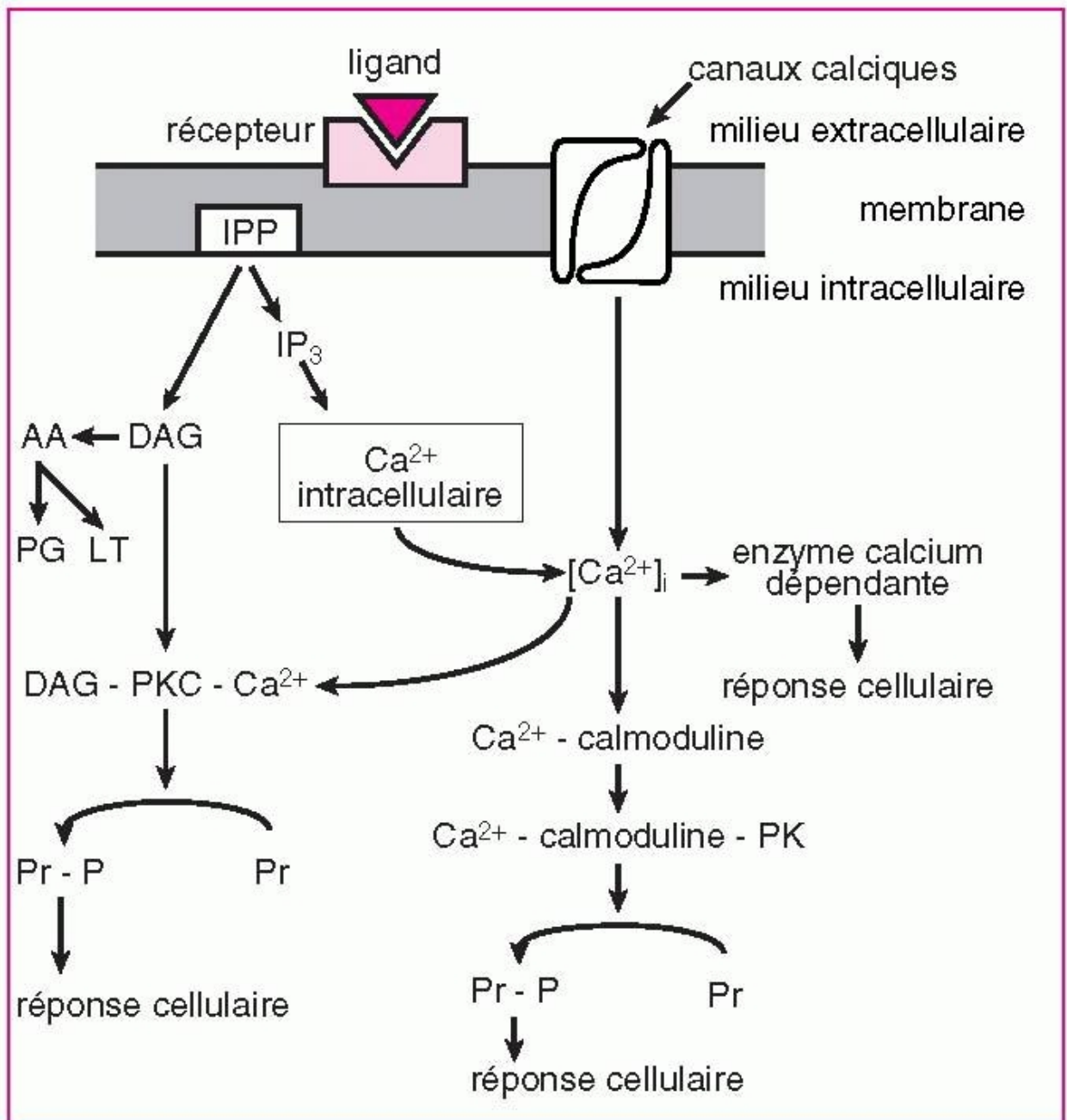


Figure 1.29 Second messenger calcium. L'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium libre (Ca^{2+})_i peut être liée à l'activation des canaux calciques (source extracellulaire) et/ou au relargage de calcium stocké dans des compartiments (source intracellulaire), sous l'action de l'inositol

triphosphate (IP_3). L' IP_3 est formé à partir de l'hydrolyse des inositols polyphosphates (IPP), stimulée par l'interaction ligand-récepteur. Cette augmentation en calcium libre active la réponse cellulaire par différents mécanismes: activation enzymatique, interaction avec la calmoduline et phosphorylation de protéine kinase (PK); activation de la protéine kinase C (PKC) en présence de diacylglycérol (DAG). Le DAG, formé en même temps que l' IP_3 , est également source d'acide arachidonique (AA) et d'autres médiateurs, comme les prostaglandines (PG) et les leucotriènes (LT).

Ce fonctionnement synarchique explique la grande plasticité de la réponse cellulaire malgré un fonctionnement stéréotypé de ces deux messagers intracellulaires pris isolément. En effet, ce fonctionnement synarchique peut s'effectuer selon différentes modalités:

- fonctionnement coordonné: les deux branches du système (AMPC et Ca^{2+}) sont activées séparément et simultanément par la même augmentation de la concentration du messenger extracellulaire;
- fonctionnement hiérarchique: les deux branches du système sont activées séparément, soit par des concentrations différentes du même messenger extracellulaire, soit par deux messagers extracellulaires différents;
- fonctionnement redondant: les deux branches du système sont activées séparément par deux messagers extracellulaires différents, chaque messenger et chaque branche du système pouvant produire une réponse maximale;
- fonctionnement antagoniste: chaque branche du système, quel que soit son mécanisme d'activation, génère une réponse antagoniste de l'autre;

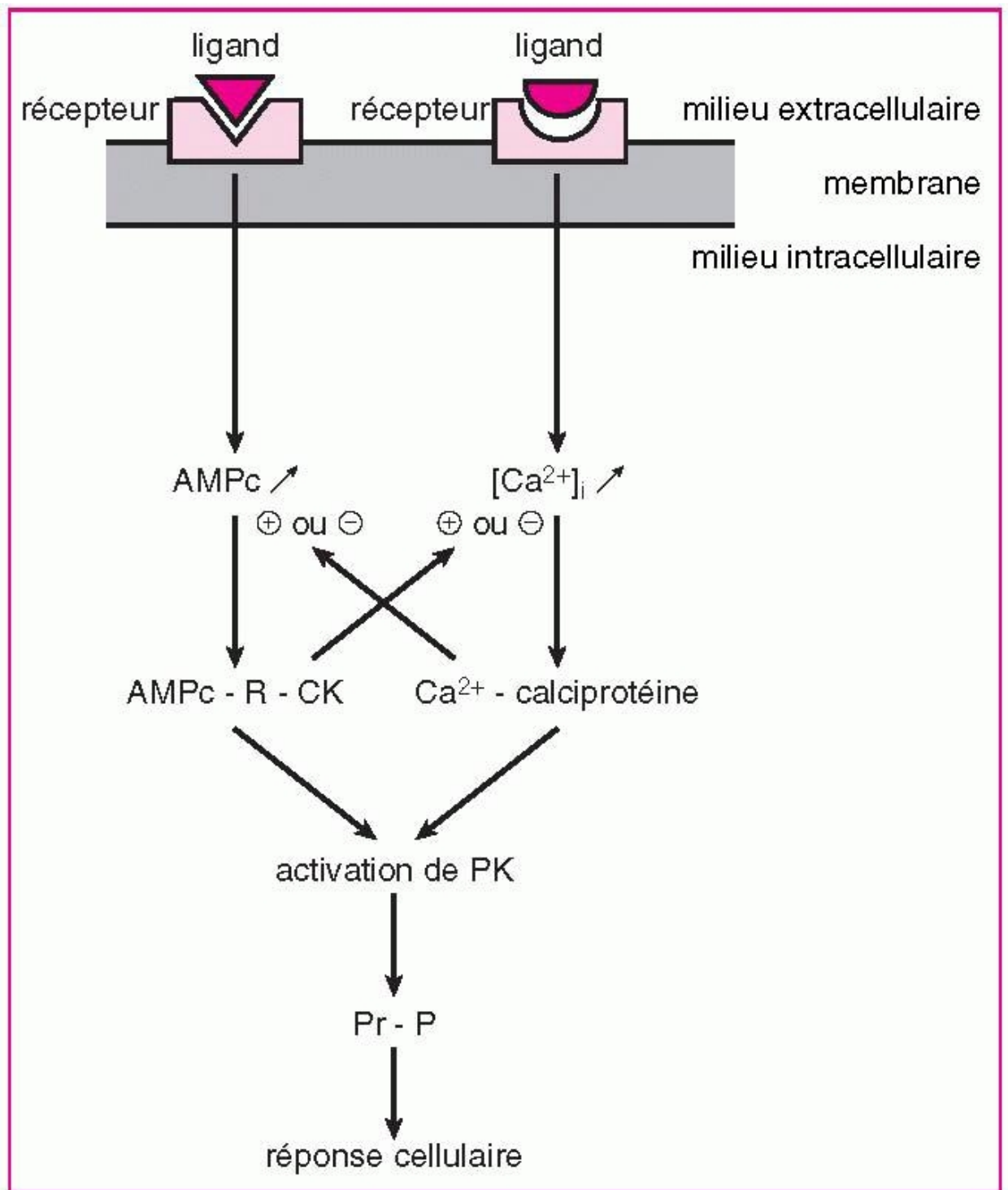


Figure 1.30 Interaction entre seconds messagers. Action synarchique des seconds messagers (Ca^{2+} , AMPc) sur la réponse cellulaire représentée par l'activation d'une protéine kinase (PK) qui peut phosphoryler une protéine (Pr-P). L'action du ligand (▼) augmente la concentration d'AMPc qui se fixe sur son récepteur (R) et active la sous-unité catalytique (CK) formant le complexe AMPc-R-CK qui active la PK (voir Fig. 1.28). L'action du ligand (◐) augmente la concentration calcique intracellulaire (quel qu'en soit le mécanisme), permettant ainsi la liaison Ca^{2+} -calciprotéine qui active également la PK (voir Fig. 1.29). Notons que les complexes AMPc-R-CK et Ca^{2+} -calciprotéine

peuvent agir respectivement sur l'augmentation d'AMPC et sur celle de Ca^{2+} .

- fonctionnement séquentiel: l'activation d'une branche du système par un messager extracellulaire a pour corollaire l'activation de l'autre branche du système.

Intégration temporelle de la réponse cellulaire

Pour les cellules dont la réponse est brève (par exemple contraction transitoire du muscle strié squelettique, libération de neurotransmetteur par les terminaisons neuronales présynaptiques), une intégration temporelle de la réponse est inutile; en effet le signal extracellulaire augmente transitoirement la concentration intracellulaire du second messenger, induisant une réponse cellulaire dont l'amplitude est directement proportionnelle à celle de l'augmentation de la concentration du second messenger. Dans ce type de fonctionnement (appelé parfois *modulation d'amplitude*), l'amplitude ainsi que le déroulement temporel de la réponse cellulaire évoluent parallèlement à l'augmentation de la concentration en second messenger.

En revanche, pour les cellules dont la réponse est maintenue, il est établi que l'augmentation de la concentration intracellulaire en second messenger, en réponse à la stimulation par le messager extracellulaire, n'est que transitoire. Il y a donc, dans la réponse, deux composantes qui sont intégrées dans le temps. D'une part, l'initialisation de la réponse est liée à l'augmentation importante de la concentration en second messenger (fonctionnement en modulation d'amplitude vu précédemment pour les cellules dont la réponse est brève); d'autre part, la composante est maintenue grâce à une augmentation du gain des éléments de la réponse après leur activation par le second messenger alors que la concentration de ce dernier diminue. Ce type de fonctionnement est parfois appelé *modulation de sensibilité*. Les fonctionnements en modulation d'amplitude et en modulation de sensibilité sont illustrés dans la figure 1.31 . L'intégration temporelle de la réponse cellulaire par l'association du fonctionnement en modulation d'amplitude et en modulation de sensibilité est liée respectivement aux seconds messagers calcium et AMPC. Elle est illustrée dans la figure 1.32 .

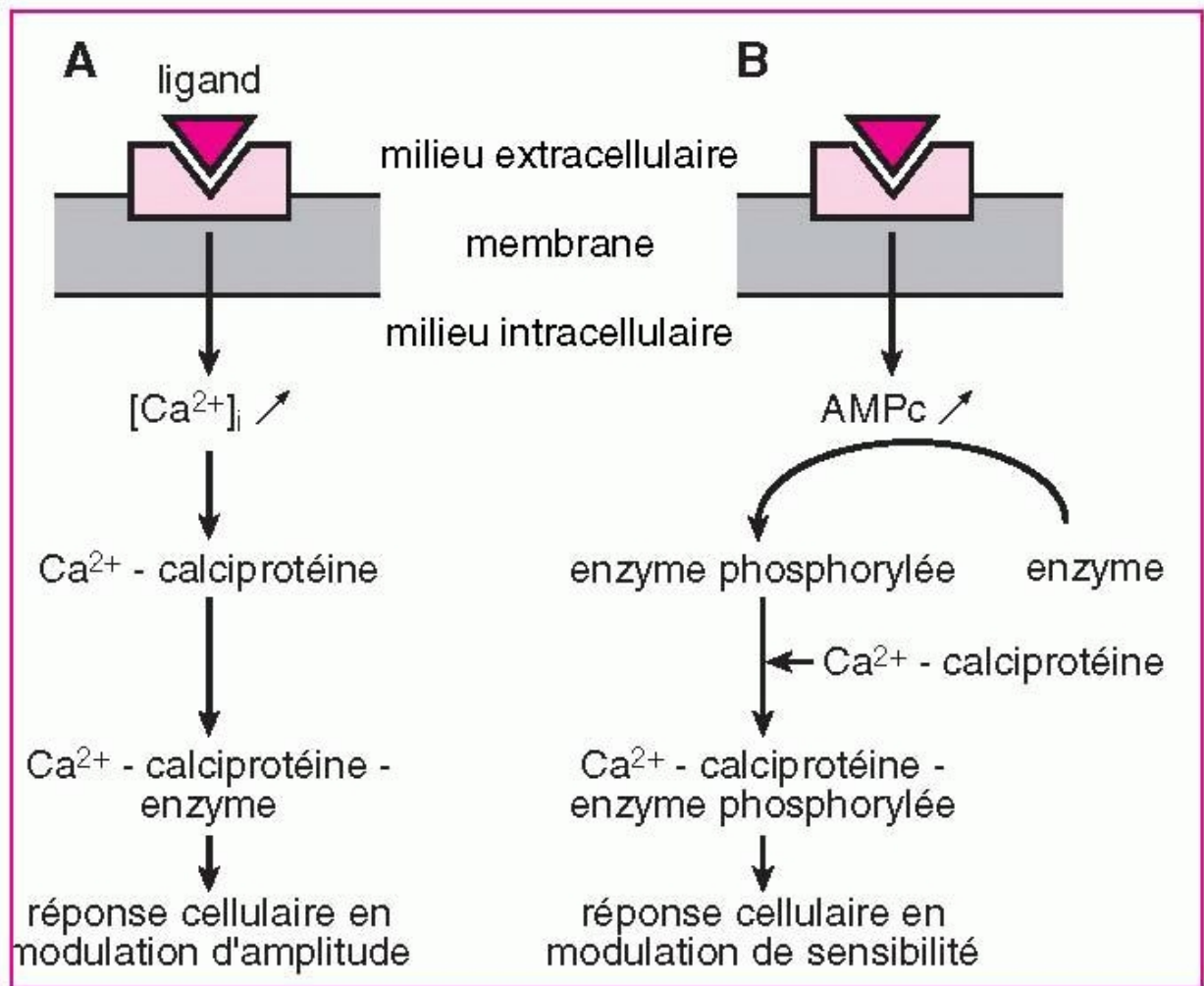


Figure 1.31 Modulation d'amplitude et de sensibilité. A. le ligand augmente la concentration intracellulaire en calcium libre $[Ca^{2+}]_i$ qui se lie à une calciprotéine et active une enzyme produisant une réponse cellulaire dont l'amplitude est directement proportionnelle à celle de l'augmentation de la concentration en second messager (modulation d'amplitude). B. le ligand augmente la concentration d'AMPc qui phosphoryle une enzyme. Cette phosphorylation correspond à un changement de gain. L'enzyme phosphorylée induit une réponse cellulaire après activation par le complexe Ca²⁺-calciprotéine, même si la concentration de ce complexe est plus faible qu'en A (modulation de sensibilité).

L'intégration temporelle de la réponse peut également être obtenue quand le second messager est exclusivement du calcium. Dans ce cas, la réponse initiale s'effectue par modulation d'amplitude. L'augmentation de la concentration intracellulaire du Ca²⁺ agit soit directement, soit par fixation à la calmoduline, soit encore après fixation à la calmoduline par activation d'une protéine kinase; elle génère une réponse initiale dont l'amplitude dépend de l'augmentation de la concentration calcique intracellulaire.

Parallèlement, l'augmentation de la concentration en diacylglycérol (DAG) active la protéine kinase C qui peut alors phosphoryler d'autres protéines impliquées dans l'apparition d'une réponse cellulaire maintenue (Fig. 1.29).

Dans ce cas, le maintien de la réponse est un exemple de modulation de sensibilité, puisque la protéine kinase C, également calcium-dépendante, ne nécessite qu'une très faible augmentation de la concentration intracellulaire de calcium pour être activée. La sommation de cette activation des deux branches du système du second messager calcium permet d'obtenir une réponse intégrée dans le temps.

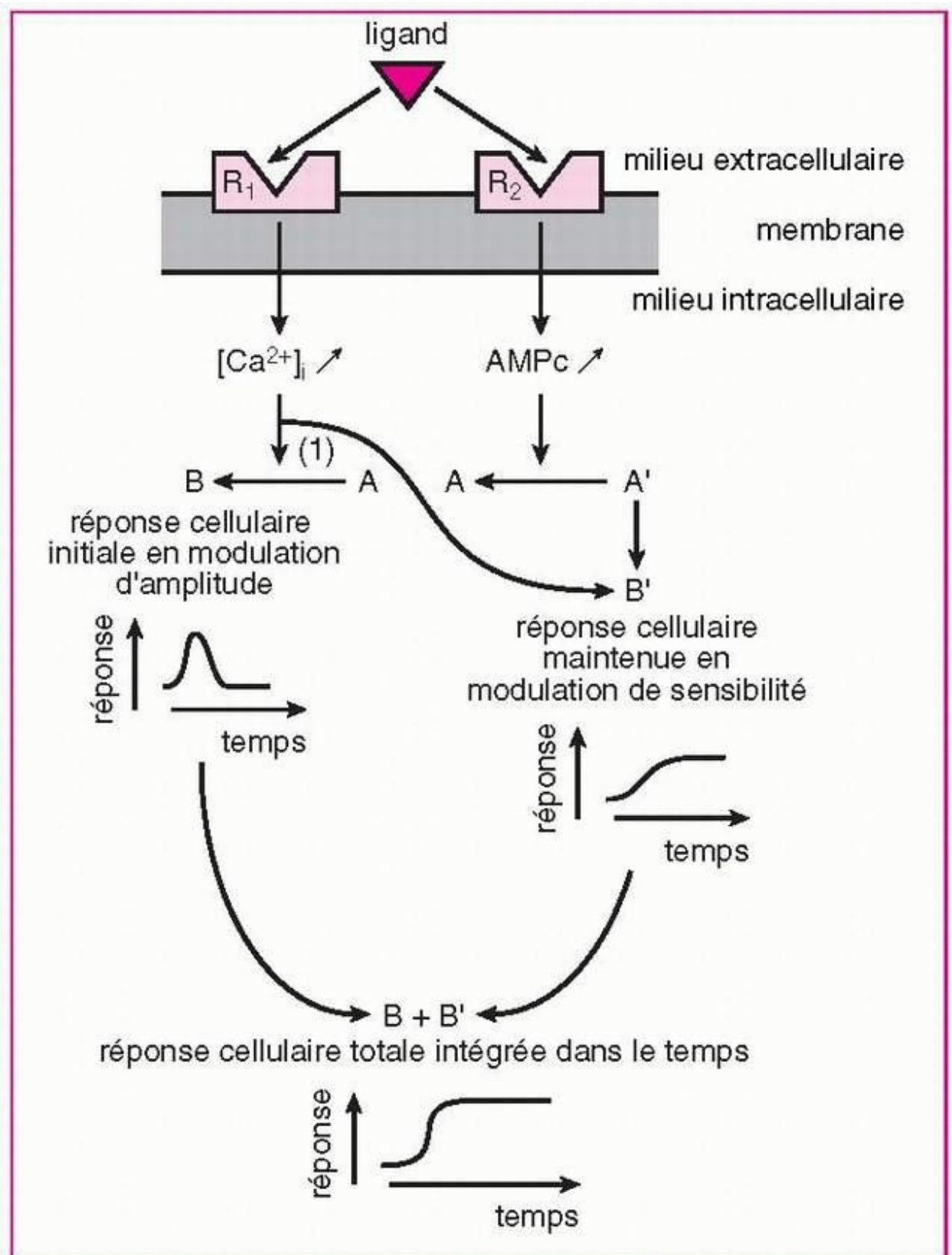


Figure 1.32 Intégration temporelle de la réponse grâce à l'action synarchique des seconds messagers Ca^{2+} et AMPc. Le ligand agit sur deux récepteurs R_1 et R_2 . L'action du ligand sur R_1 augmente la concentration intracellulaire de calcium libre (Ca^{2+}). Dans sa phase initiale, notée (1), cette augmentation est importante et transforme le substrat A en B. Cette réponse cellulaire initiale se fait selon le fonctionnement en modulation d'amplitude (voir texte). L'action du ligand sur R_2 augmente la concentration intracellulaire d'AMPc. Celle-ci transforme le substrat A en A' (changement du gain de l'élément de réponse, voir texte). L'augmentation secondaire, d'amplitude moindre, de Ca^{2+} notée (2) permet alors la transformation du substrat modifié A' en B'. Elle représente alors une réponse cellulaire maintenue selon un fonctionnement en modulation de sensibilité (voir texte). La sommation de B et B' donne la réponse cellulaire totale intégrée dans le temps.

Interruption du message; catabolisme des seconds messagers

L'interruption du message extracellulaire s'accompagne d'un retour aux valeurs de repos de la concentration des seconds messagers intracellulaires. Les mécanismes de cette baisse de concentration diffèrent, selon que le second messenger est l'ion calcium ou l'AMPc.

Contrôle de la concentration intracellulaire en calcium libre

Quatre systèmes permettent de limiter l'augmentation ou d'abaisser la concentration intracellulaire de calcium.

Premièrement, la pompe Ca^{2+} ATPase de la membrane plasmique permet d'expulser le calcium vers le milieu extracellulaire.

Ce phénomène est renforcé par le système d'échange sodium-calcium qui contribue également à faire sortir le calcium vers le milieu extracellulaire. Ce système d'échange utilise la différence de concentrations intra-extracellulaires de Na^+ , elle-même maintenue de façon active par la pompe Na^+-K^+ ATPase. Cet échange est assuré par un transporteur qui a des sites d'affinité pour le Na^+ et le Ca^{2+} et peut transporter ces deux espèces ioniques en sens inverse. Cet échange pourrait théoriquement fonctionner dans les deux sens mais, en fait, il assure essentiellement un efflux de Ca^{2+} contre un influx de Na^+ , les ions Na^+ étant secondairement réexpulsés hors de la cellule grâce à la pompe Na^+-K^+ ATPase.

Ensuite, il existe à l'intérieur même de la cellule, une Ca^{2+} ATPase localisée dans la membrane du réticulum sarcoplasmique qui permet de repomper le Ca^{2+} libre cytoplasmique dans le réticulum. Cela constitue ainsi une source de calcium activateur pour les excitations suivantes.

Enfin, et toujours à l'intérieur de la cellule, les mitochondries peuvent accumuler une quantité importante de calcium. Elles joueraient un rôle important pour éviter l'intoxication des cellules par l'ion calcium libre. Cependant, ce calcium intramitochondrial ne participe pas au cycle excitation-arrêt de l'excitation car il n'est pas rapidement libéré dans le cytoplasme. Les mitochondries jouent donc le rôle de réservoir du «trop-plein» calcique.

Diminution de la concentration d'AMPc

L'AMPc est dégradée par des enzymes appelées *phosphodiesterases* qui hydrolysent les cycloesters et les rendent inactifs.

Les phosphodiesterases participent donc au contrôle du niveau du signal, puisqu'elles modulent la concentration d'AMPc.

Comme tout système impliqué dans le contrôle du signal, ces enzymes peuvent constituer un point d'impact pour certaines substances médicamenteuses. L'une des actions de la théophylline, par exemple, est d'inhiber les phosphodiesterases. Cela entraîne une accumulation intracellulaire d'AMPc, second messenger de la relaxation du muscle bronchique. Cet effet relaxant bronchique sera ainsi utilisé dans l'asthme, maladie caractérisée par une bronchoconstriction.

Amplification du signal par les seconds messagers

L'intervention des seconds messagers permet également à la cellule d'amplifier considérablement le signal initial représenté par l'interaction ligand-récepteur. Ce phénomène est lui-même amplifié par l'utilisation des cascades enzymatiques. En effet, lorsqu'une molécule de ligand se lie à un récepteur, il y a activation de plusieurs molécules de protéines G et donc d'adénylyl cyclase qui, à leur tour, transforment plusieurs molécules d'ATP en AMPc. De même, l'interaction d'une molécule de ligand avec son récepteur ouvre des canaux ioniques qui laissent passer un grand nombre d'ions Ca^{2+} . Ces deux phénomènes d'amplification du signal sont complétés par un autre: celui des protéines kinases qui phosphorylent à leur tour plusieurs molécules de substrat. Ces phénomènes d'amplification constituent donc différents niveaux intracellulaires de contrôle de la réponse cellulaire qui se surajoutent à celui, extracellulaire, de l'interaction ligand-récepteur.

Autres seconds messagers

Certaines molécules, autres que l'AMPc et l'ion Ca^{2+} , produites par l'activation d'enzymes couplées directement ou indirectement aux récepteurs membranaires, participent à la transduction des messages extracellulaires et jouent donc un rôle de second messenger. Ces substances peuvent intervenir dans le signal calcium (exemple IP_3 , DAG) ou avoir leurs effets propres (exemple GMPc).

L'AMPc et l'ion calcium sont deux des principaux seconds messagers qui assurent le couplage entre excitation et réponse cellulaire. L'AMPc est synthétisée, au niveau de la membrane plasmique, grâce à l'adénylyl cyclase et hydrolysée par les phosphodiesterases. L'AMPc active la réponse cellulaire en se fixant sur un récepteur intracytoplasmique couplé à une protéine kinase (PKA). L'augmentation de la concentration en ions calcium dépend soit d'un influx d'ions calcium à travers les canaux calciques, soit d'une libération de calcium stocké dans des compartiments intracellulaires. Plusieurs systèmes permettent de réduire cette augmentation de concentration: la pompe Ca^{2+} ATPase, l'échange $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$, le repompage dans les compartiments de stockage. L'ion calcium active la réponse cellulaire en se fixant à des

calcioprotéines intracellulaires (calmoduline par exemple) intracellulaires. Ces deux messagers (Ca^{2+} et AMPc) agissent de manière synarchique.

Théories et aspects quantitatifs de l'interaction ligand-récepteur

Le récepteur est un transducteur et non pas un simple accepteur de substance. Constitué de macromolécules isolées ou associées en structures biofonctionnelles, il transforme le signal arrivant sous forme de ligand en un autre signal transmis à la cellule.

L'interaction ligand-récepteur repose sur deux facteurs principaux, la notion de complémentarité et les liaisons ligand-récepteur.

Notion de complémentarité

Le récepteur est une structure individualisée, saturable, stéréospécifique qui s'unit de façon réversible avec le ligand pour produire un effet biologique.

La complémentarité s'exprime donc en stéréospécificité, saturabilité, affinité pour le ligand, et réversibilité.

Liaisons ligand-récepteur

La réversibilité de l'interaction ligand / récepteur est liée au fait que l'énergie des liaisons est en général de faible intensité. Les types de liaisons habituellement rencontrées sont des liaisons ioniques, des liaisons hydrogènes, des interactions entre dipôles, des interactions hydrophobes, et des forces de Van der Waals.

Théorie classique de l'occupation

Dans cette théorie, la cellule effectrice a un nombre défini de récepteurs complémentaires à un ligand considéré. Ces récepteurs sont tous identiques et n'interagissent pas les uns avec les autres. La fixation ligand-récepteur se fait dans un rapport 1/1 et obéit à la loi d'action de masse, l'effet biologique étant strictement proportionnel au nombre de récepteurs occupés.

Soit (L): la concentration en ligand libre,

(R): la concentration en récepteur libre,

(LR): la concentration en complexe ligand-récepteur. La loi d'action de masse s'exprime par:

La vitesse de cette réaction dans le sens 1 s'écrit:

$$v_1 = k_1 (L) \cdot (R)$$

et dans le sens 2:

$$v_2 = k_2 (LR).$$

À l'équilibre, $v_1 = v_2$ et donc:

$$k_1 [(L) \cdot (R)] = k_2 (LR).$$

Soit,

$$[(L) \cdot (R)]/(LR) = k_2/k_1 = KD.$$

KD est appelée constante de dissociation et son inverse, $1/KD$, la constante d'affinité (KA). Soit maintenant n le nombre total de récepteurs:

$$n = (R) + (LR), \text{ soit } (R) = n - (LR).$$

En portant cette expression de (R) dans l'équation précédente, on obtient:

$$[(L) \cdot (n - (LR))]/(LR) = KD.$$

Soit,

$$(LR)/n = (L)/[(L) + KD].$$

$(LR)/n$ représente le taux d'occupation des sites par le ligand. Si $LR = n$, tous les sites sont occupés. L'effet étant proportionnel à ce taux, l'équation précédente exprime donc l'effet en fonction de la concentration (L) du ligand et de KD . Dans la théorie de l'occupation, l'effet maximal est obtenu lorsque les n récepteurs sont occupés. Soit $E_{\max}$ cet effet et E_L l'effet pour une concentration (L) de ligand:

$$E_L/E_{\max} = (L)/[(L) + KD],$$

qui est l'équation d'une hyperbole. KD est la valeur de la concentration en ligand L pour lequel l'effet est la moitié de l'effet maximal.

Si on représente $E_L/E_{\max}$ en fonction du logarithme de la concentration en L , soit $E_L/E_{\max} = f[\log(L)]$, on obtient une courbe sigmoïde, le plus souvent utilisée pour représenter la relation effet-concentration (Fig. 1.33).

L'intérêt de cette courbe sigmoïde est que sa partie médiane est pratiquement droite. Dans cette partie, l'effet est donc proportionnel au logarithme de la concentration en ligand. Un point caractéristique de cette courbe, correspondant à 50% de l'effet maximal, peut alors être déterminé avec précision. L'abscisse de ce point est une concentration notée CE_{50} (concentration produisant 50% de l'effet).

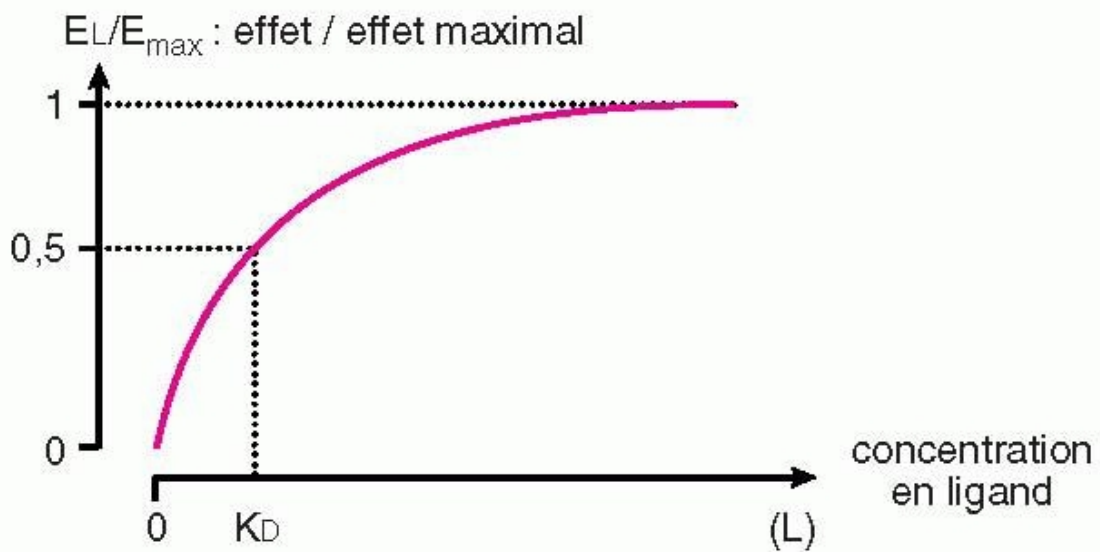
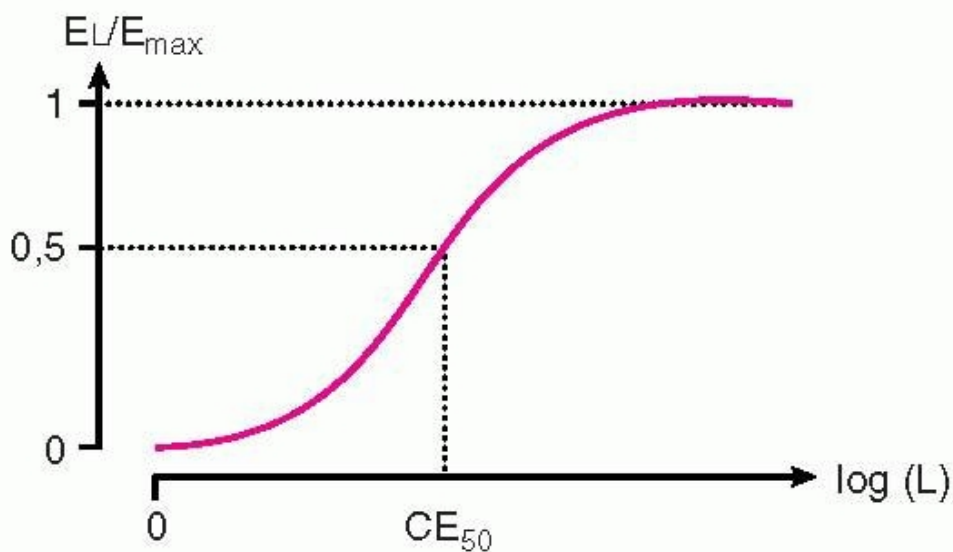
A**B**

Figure 1.33 Représentation de l'effet rapporté à l'effet maximal ($E_L/E_{L\max}$), en fonction de la concentration en ligand (L). A. la représentation en fonction de la concentration réelle est une hyperbole. K_D est la constante de dissociation à l'équilibre. Sa valeur est celle de la concentration en ligand L produisant la moitié de l'effet maximal. B. quand la concentration en ligand est portée sur une échelle logarithmique, la courbe concentration-effet est une sigmoïde. CE_{50} est la concentration en ligand L produisant la moitié de l'effet maximal.

Notions complémentaires à la théorie classique de l'occupation

Le concept d'*activité intrinsèque* rend compte de la possibilité, pour deux ligands d'un même récepteur, d'induire des réponses dont l'amplitude maximale est différente.

Pour les ligands L_1 et L_2 , ceci s'exprime sous la forme:

$$E_{\max L_1} = \alpha_n \quad E_{\max L_2} = \beta_n$$

α et β représentant les activités intrinsèques pour L_1 et L_2 .

Interaction coopérative: ce concept rend compte du fait que la fixation de ligand sur le récepteur peut elle-même avoir un effet sur la fixation ultérieure d'autres molécules ligand sur les récepteurs encore libres. Une telle interaction se traduit, sur la courbe concentration (en coordonnée simple) - effet par la perte de son caractère hyperbolique. Cette coopérativité peut être positive, lorsque la fixation d'une molécule de ligand sur le récepteur favorise celle des autres molécules de ligand, ou négative lorsque la fixation d'une molécule de ligand sur le récepteur diminue celle des autres.

Efficacité: ce concept rend compte du fait que, lorsque la structure du ligand est modifiée mais qu'il continue à pouvoir se fixer sur le récepteur et induire une réponse, la réponse maximale du ligand modifié peut différer de celle du ligand initial. Cette variation d'effet ne dépend alors pas d'une variation du nombre de récepteurs occupés. Chaque ligand est donc caractérisé par une constante d'efficacité.

Récepteurs de réserve: ce concept rend compte du fait que certains effets peuvent être d'amplitude maximale, alors que seul un petit nombre de récepteurs sont occupés. Il y a donc une réserve de récepteur.

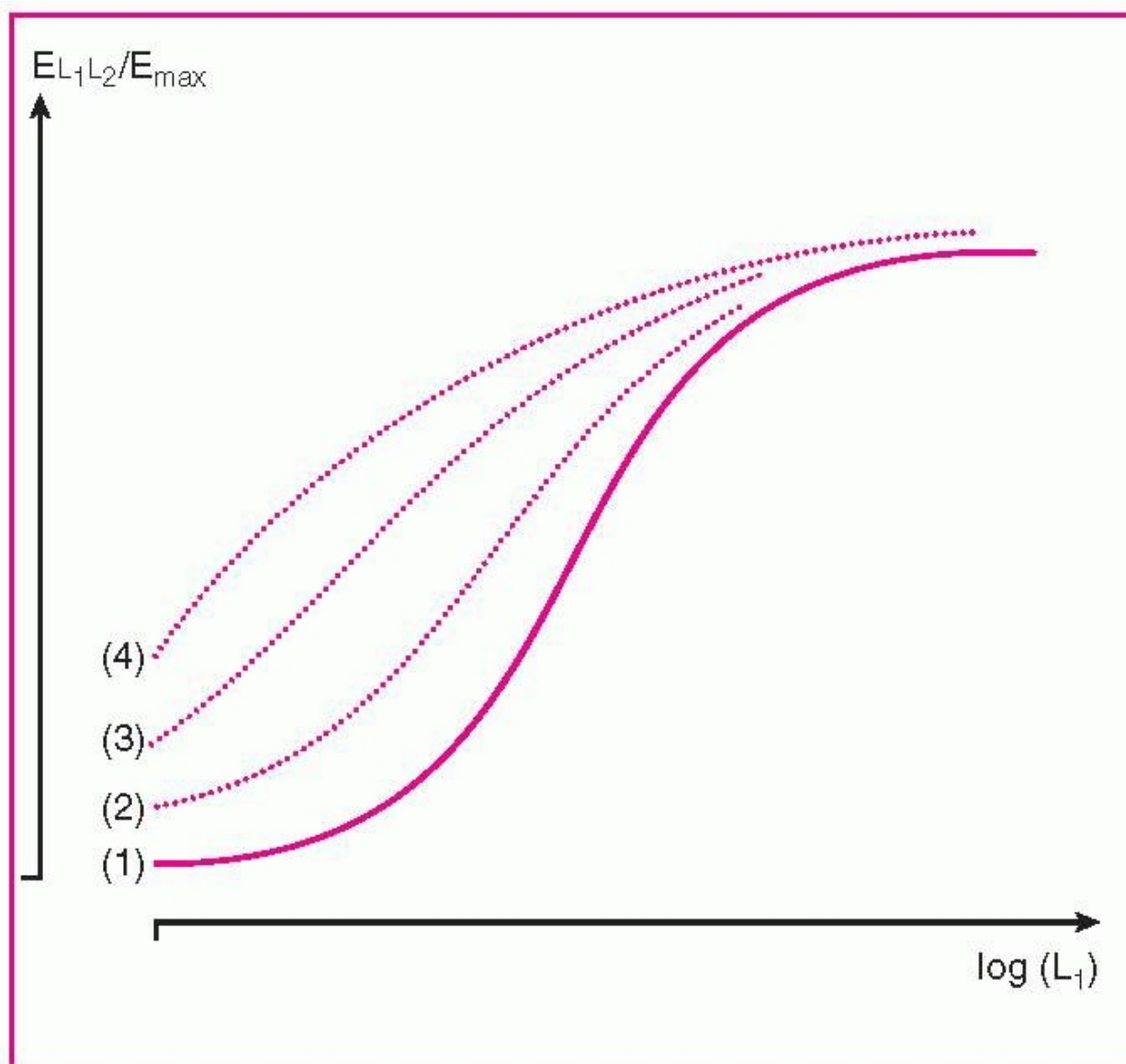


Figure 1.34 Synergie d'action des ligands L_1 et L_2 . En (1), $(L_2) = 0$. De (2) à (4), (L_2) augmente.

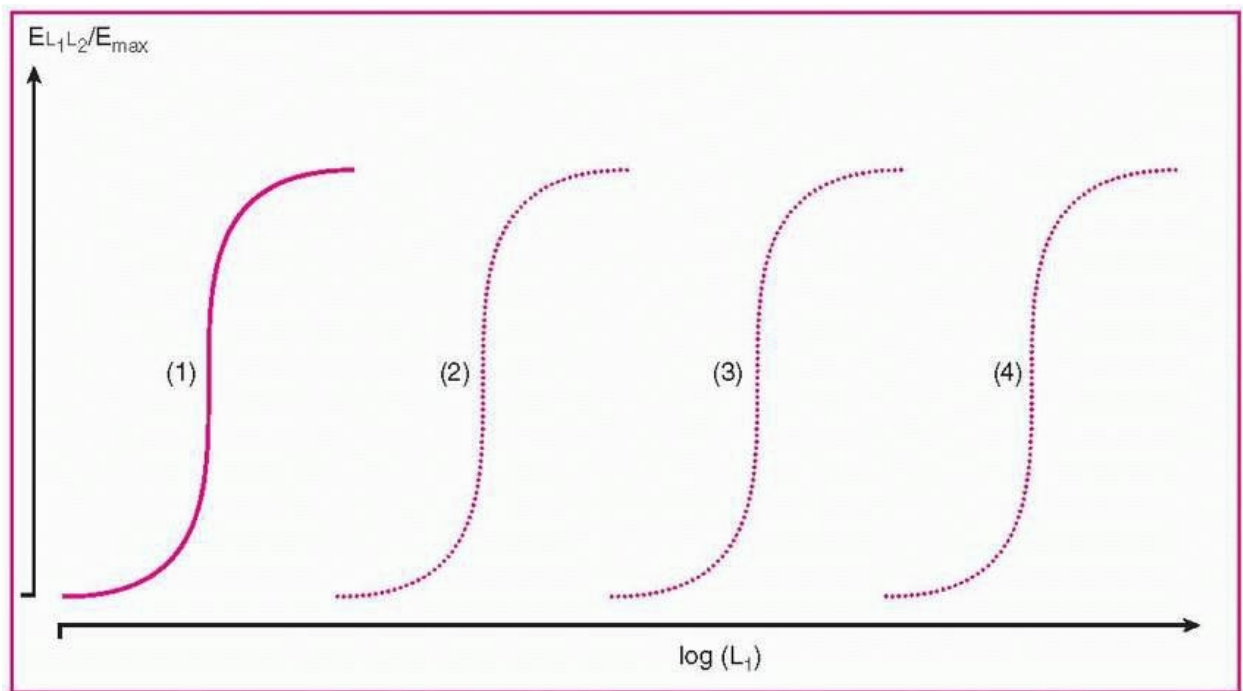


Figure 1.35 Antagonisme compétitif du ligand L_2 sur l'effet du ligand L_1 . En (1), $(L_2) = 0$. De (2) à (4), (L_2) augmente, ce qui déplace de façon homothétique la courbe concentration-effet vers les plus hautes concentrations de L_1 .

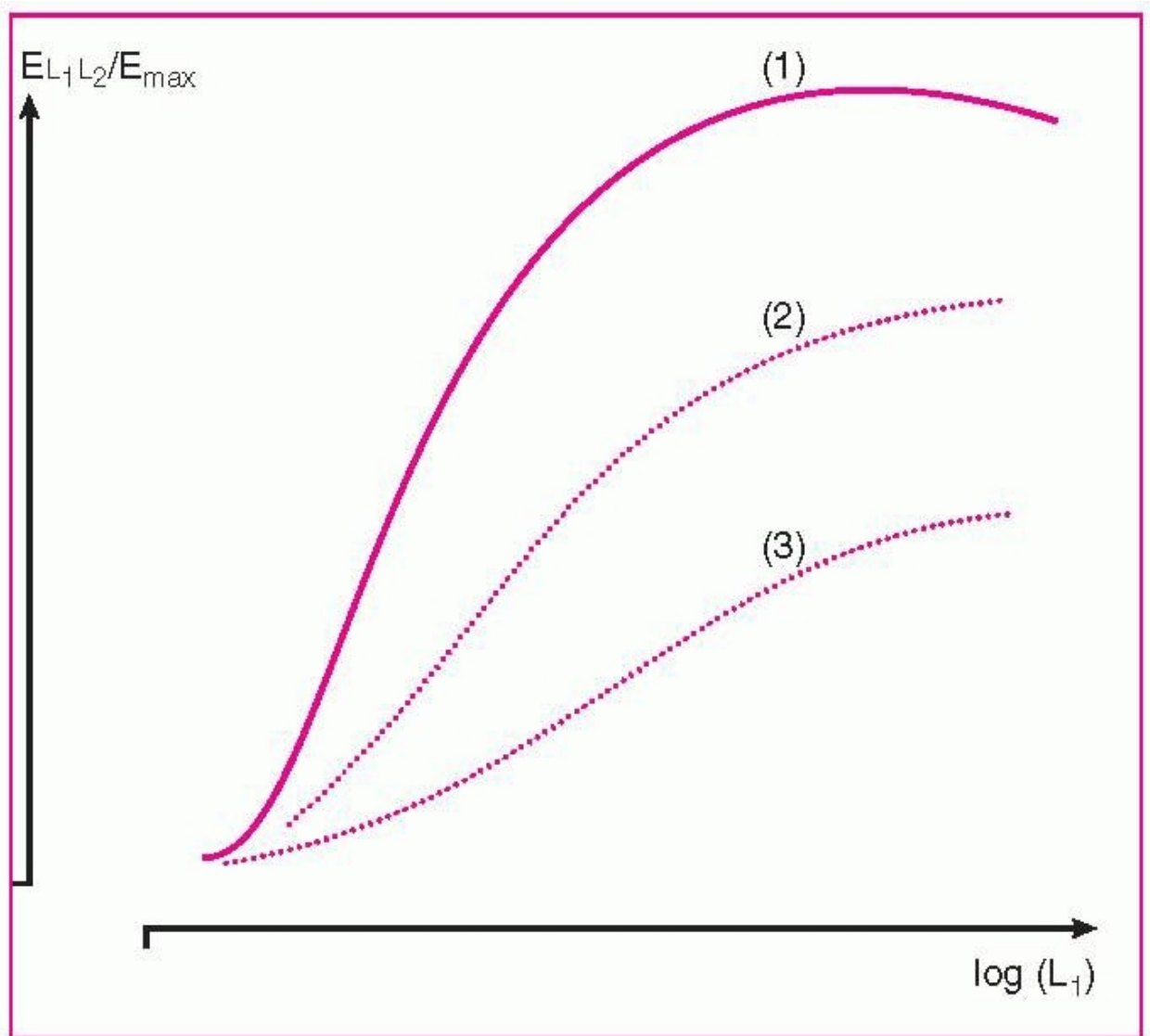


Figure 1.36 Antagonisme non compétitif du ligand L_2 sur l'effet du ligand L_1 . En (1), $(L_2) = 0$. En (2) et (3), (L_2) augmente, ce qui diminue l'effet maximal de L_1 .

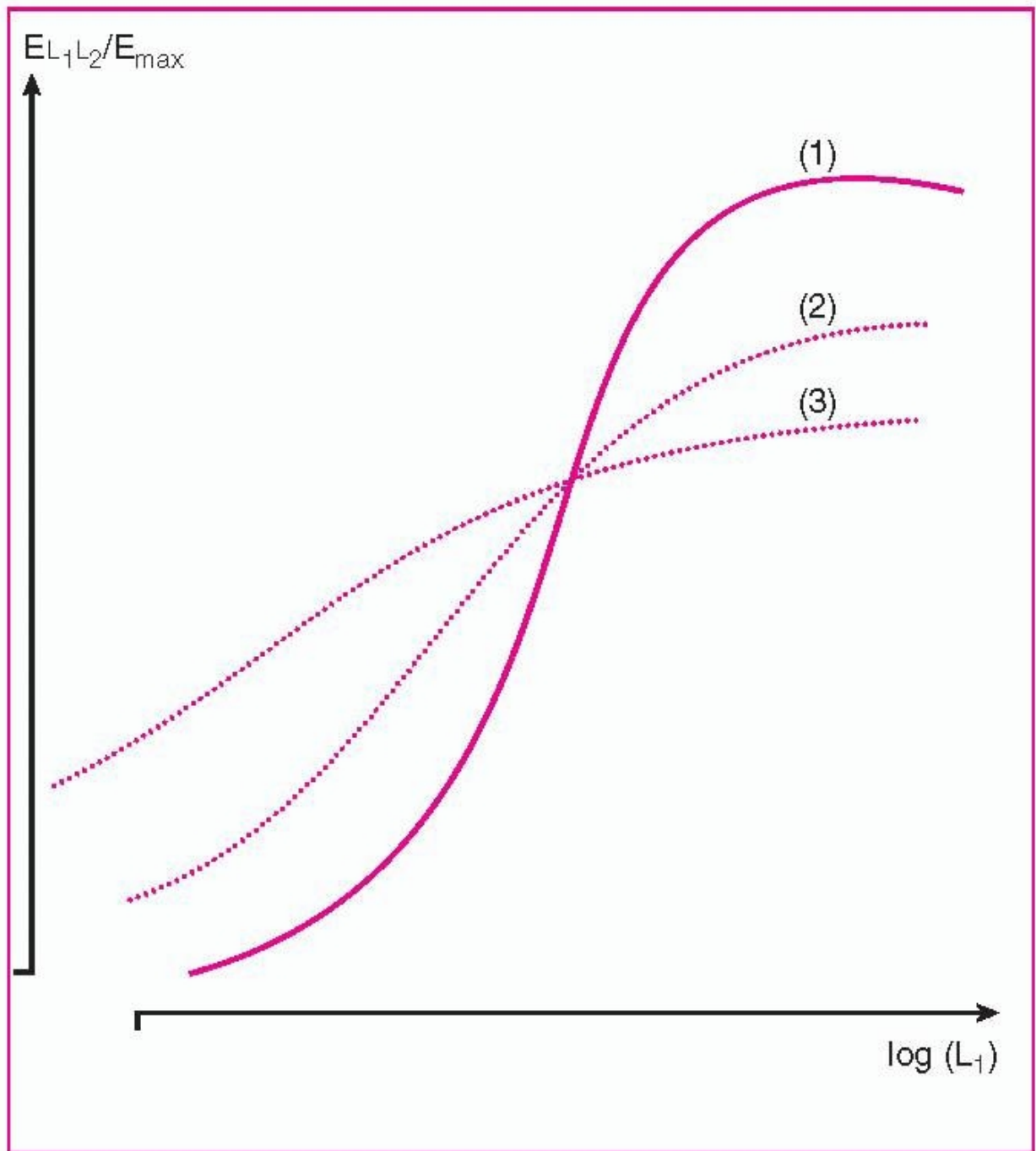


Figure 1.37 Dualité d'action du ligand L_2 sur l'effet du ligand (L_1). En (1), (L_2) = 0. En (2) et (3), (L_2) augmente. Dans l'exemple donné ici, L_2 est agoniste pour les faibles concentrations de L_1 , puis antagoniste quand la concentration de L_1 augmente.

Synergie et antagonisme

Lorsque deux ligands L_1 et L_2 agissent sur le même récepteur R , l'effet final des deux ligands agissant simultanément est la somme des effets de chaque ligand. Selon l'activité intrinsèque de chaque ligand, l'effet final relèvera d'un mécanisme de synergie, d'antagonisme compétitif, d'antagonisme non compétitif ou d'une dualité d'action (Fig. 1.34 , 1.35 , 1.36 et 1.37).

[Retour au début](#)

Lectures conseillées

Alberts B, Bray D, Lewis J et al. Biologie moléculaire de la cellule. Paris, Flammarion Médecine Sciences, 1995.

Darnell J, Lodish H, Baltimore D. La cellule: biologie moléculaire. Paris, Vigot, 1988.

Gennis RB. Biomembranes: molecular structure and function. New-York, Springer Verlag, 1989.

Hammond Trisch D. Neurobiologie Cellulaire. Paris, Doin, 1990.

Landry Y, Gies JP. Pharmacologie moléculaire. Paris, Arnette, 1993.

Rang HP, Dale MM. Pharmacology. Edimbourg, Churchill Livingstone, 1987.

Questions

NA

1. Parmi les caractéristiques suivantes, quelle est celle qui s'applique à la diffusion simple?

[A] elle suit le gradient électrochimique

[B] elle est saturable

[C] elle nécessite de l'énergie

[D] elle est inhibée par le galactose

[E] elle nécessite la présence d'un gradient de Na^+

Afficher la réponse

1: A

C'est un transport passif qui ne nécessite pas d'énergie, n'est pas saturable et n'est pas inhibé de manière compétitive.

2. Les solutions A et B sont séparées par une membrane hémiperméable: perméable au K^+ , mais imperméable au Cl^- . La composition de la solution A est de 100 mM de KCl, celle de la solution B est 1 mM de KCl. Parmi les proportions suivantes, laquelle est vraie ?

[A] les ions K^+ vont diffuser de la solution A à la solution B jusqu'à ce que la concentration en K^+ dans les deux solutions soit 50,5 mM

[B] les ions K^+ vont diffuser de la solution B à la solution A jusqu'à ce que la concentration en K^+ dans les deux solutions soit de 50,5 mM

[C] le KCl va diffuser de la solution A à la solution B jusqu'à ce que la concentration en KCl dans les deux solutions soit de 50,5 mM

[D] le K^+ va diffuser de la solution A à la solution B jusqu'à ce qu'un potentiel de membrane se crée, la solution A étant plus «négative» que la solution B

[E] le K^+ va diffuser de la solution B, la solution A étant plus «positive» que la solution B

Afficher la réponse

2: D

Comme la membrane n'est perméable qu'aux ions K^+ , ceux-ci vont diffuser selon leur gradient électrochimique de la solution A à la solution B. Comme les ions Cl^- restent dans la solution A, il s'établit un potentiel de membrane, la solution A étant plus négative que la solution B.

3. Une cellule musculaire a une concentration en Na^+ intracellulaire égale à 14 mM, la concentration extracellulaire étant de 140 mM. Si $2,3 RT/F = 60$ mV, quelle serait la valeur du potentiel de membrane de cette cellule si la membrane n'était perméable qu'aux ions Na^+ ?

[A] -80 mV

[B] -60 mV

[C] 0 mV

[D] + 60 mV

[E] + 80 mV

Afficher la réponse

3: D

L'équation de Nernst s'applique pour calculer le potentiel d'équilibre pour les ions Na^+ .

$$E_{Na^+} = 2,3 RT/F \log C_e/C_i = 60 \log 140/14 = 60 \text{ mV}$$

4. À quel moment au cours du potentiel d'action, les ions K^+ sont-ils le plus proche de leur équilibre électronique?

[A] en 1

[B] en 2

[C] en 3

[D] en 4

[E] en 5

Afficher la réponse

4: E

L'hyperpolarisation observée après le potentiel d'action au point 5 représente le moment où la perméabilité potassique est la plus grande. Le potentiel de membrane est alors le plus proche de E_{K^+} .

5. Quel est le phénomène responsable du changement de la valeur du potentiel de membrane entre les points 1 et 3 ?

- [A] influx de Na^+
- [B] efflux de Na^+
- [C] influx de K^+
- [D] efflux de K^+
- [E] inhibition de la pompe Na^+-K^+ ATPase

Afficher la réponse

5: A

La dépolarisation au cours du potentiel d'action est liée à l'ouverture des canaux Na^+ (lorsque la membrane est dépolarisée jusqu'à la valeur seuil d'ouverture de ces canaux). Lorsque ces canaux sont ouverts, la valeur du potentiel de membrane est tirée vers le potentiel d'équilibre au Na^+ .

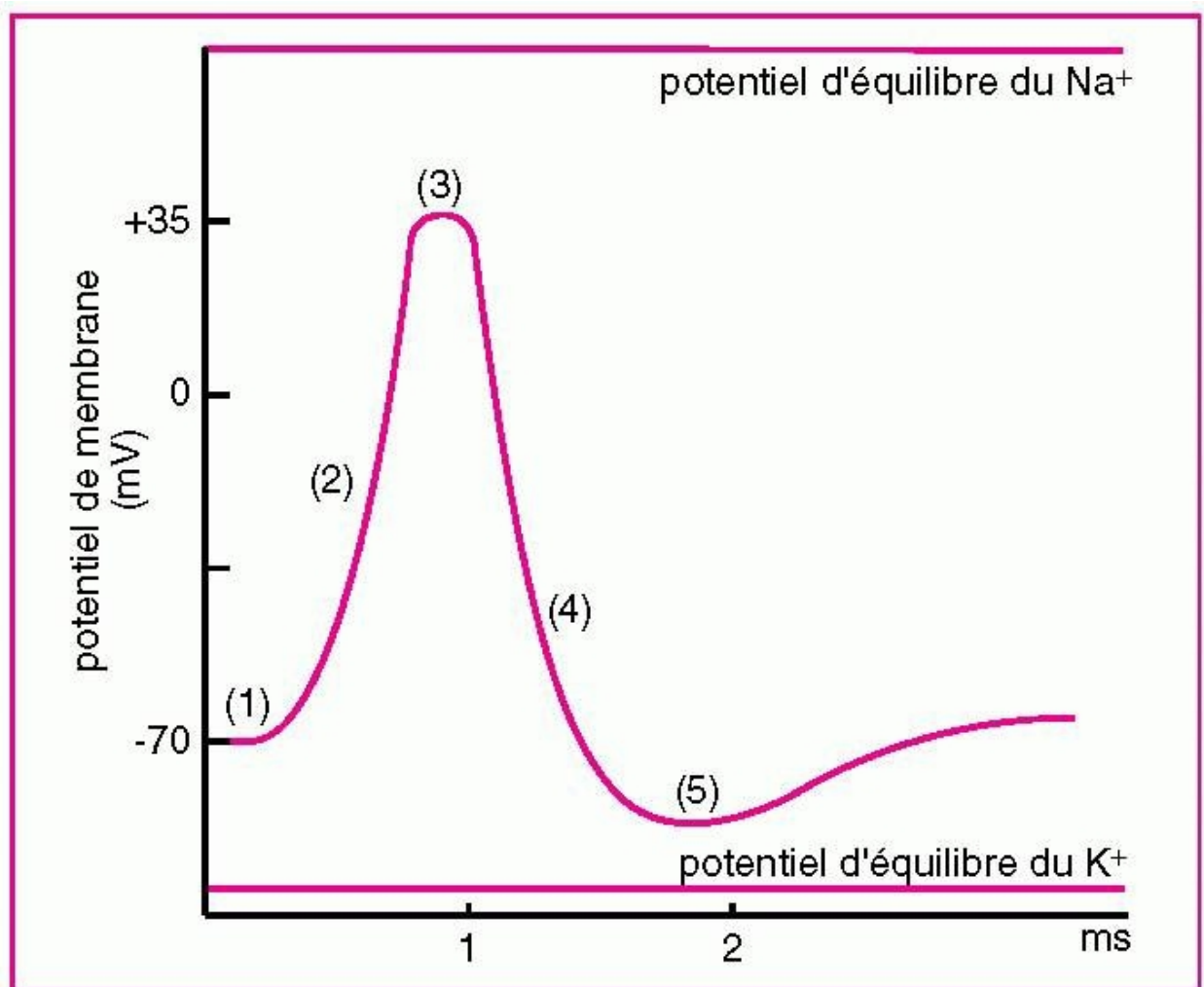


Figure 1.38 Schéma du potentiel d'action d'un neurone (à utiliser pour les questions 4, 5 et 6).

6. Quel est le phénomène responsable du changement de la valeur du potentiel de membrane entre les points 3 et 4 ?

- [A] influx de Na^+
- [B] efflux de Na^+
- [C] influx de K^+
- [D] efflux de K^+
- [E] inhibition de la pompe Na^+-K^+ ATPase

Afficher la réponse

6: D

La repolarisation est liée à l'ouverture des canaux K^+ .

7. Une substance x bloque complètement les canaux Na^+ dans les cellules nerveuses. Parmi les effets suivants, quel est celui que la substance x est susceptible de produire?

- [A] blocage de la survenue d'un potentiel d'action
- [B] augmentation de la vitesse de la dépolarisation au cours du potentiel d'action
- [C] diminution de la période réfractaire
- [D] hyperpolarisation de la cellule
- [E] augmentation de la valeur du potentiel d'équilibre aux ions Na^+

Afficher la réponse

7: A

Un bloqueur des canaux Na^+ bloque la phase de dépolarisation et donc le potentiel d'action. La période réfractaire serait allongée dans la mesure où elle dépend de la disponibilité des canaux Na^+ . Un bloqueur des canaux Na^+ , dans la mesure où la différence de concentration intraextracellulaire en Na^+ reste identique, n'a aucun effet sur le potentiel d'équilibre.

8. L'effet de l'acétylcholine sur le récepteur-canal nicotinique est:

- [A] l'ouverture d'un canal Na^+ entraînant une dépolarisation jusqu'à atteindre la valeur du potentiel d'équilibre aux ions Na^+
- [B] l'ouverture d'un canal K^+ entraînant une hyperpolarisation jusqu'à atteindre la valeur du potentiel d'action aux ions K^+
- [C] l'ouverture d'un canal Ca^{2+} entraînant une dépolarisation jusqu'à atteindre la valeur du potentiel d'action aux ions Ca^{2+}
- [D] l'ouverture d'un canal cationique perméable aux ions Na^+ et K^+ entraînant

une dépolarisation jusqu'à une valeur intermédiaire entre celle du potentiel d'équilibre aux ions K^+ et aux ions Na^+

Afficher la réponse

8: D

La partie canal du récepteur-canal nicotinique est un canal cationique non spécifique perméable pour Na^+ . L'ouverture du récepteur-canal «tire» donc le potentiel de membrane vers une valeur intermédiaire entre + 60 mV (E_{Na^+}) et - 90 mV (E_{K^+}).

9. Parmi les proportions suivantes concernant l'AMPC, laquelle est vraie ?

[A] l'AMPC est un neuromédiateur

[B] l'AMPC est synthétisé par une enzyme appelée phosphodiesterase

[C] l'enzyme qui synthétise l'AMPC est contrôlée par les protéines G

[D] l'AMPC libère le calcium à partir du réticulum sarcoplasmique

[E] la phospholipase C dégrade l'AMPC

Afficher la réponse

9: C

L'adénylyl cyclase qui permet la formation d'AMPC est sous le double contrôle de G_s et G_i .

QCM réalisées par Roger Marthan.

Réponses

NA

1: A

C'est un transport passif qui ne nécessite pas d'énergie, n'est pas saturable et n'est pas inhibé de manière compétitive.

2: D

Comme la membrane n'est perméable qu'aux ions K^+ , ceux-ci vont diffuser selon leur gradient électrochimique de la solution A à la solution B. Comme les ions Cl^- restent dans la solution A, il s'établit un potentiel de membrane, la solution A étant plus négative que la solution B.

3: D

L'équation de Nernst s'applique pour calculer le potentiel d'équilibre pour les ions Na^+ .

$$E_{Na^+} = 2,3 RT/F \log C_e/C_i = 60 \log 140/14 = 60 \text{ mV}$$

4: E

L'hyperpolarisation observée après le potentiel d'action au point 5 représente le moment où la perméabilité potassique est la plus grande. Le potentiel de membrane est alors le plus proche de E_{K^+} .

5: A

La dépolarisation au cours du potentiel d'action est liée à l'ouverture des canaux Na^+ (lorsque la membrane est dépolarisée jusqu'à la valeur seuil d'ouverture de ces canaux). Lorsque ces canaux sont ouverts, la valeur du potentiel de membrane est tirée vers le potentiel d'équilibre au Na^+ .

6: D

La repolarisation est liée à l'ouverture des canaux K^+ .

7: A

Un bloqueur des canaux Na^+ bloque la phase de dépolarisation et donc le potentiel d'action. La période réfractaire serait allongée dans la mesure où elle dépend de la disponibilité des canaux Na^+ . Un bloqueur des canaux Na^+ , dans la mesure où la différence de concentration intraextracellulaire en Na^+ reste identique, n'a aucun effet sur le potentiel d'équilibre.

8: D

La partie canal du récepteur-canal nicotinique est un canal cationique non spécifique perméable pour Na^+ . L'ouverture du récepteur-canal «tire» donc le potentiel de membrane vers une valeur intermédiaire entre + 60 mV (E_{Na^+}) et - 90 mV (E_{K^+}).

9: C

L'adénylyl cyclase qui permet la formation d'AMPC est sous le double contrôle de G_s et G_i .

QCM réalisées par Roger Marthan.

Chapitre 2 Neurophysiologie

Bernard Bioulac

Yvon Lamour

STRUCTURE ET PHYSIOLOGIE DES ÉLÉMENTS NERVEUX

Anatomie fonctionnelle du système nerveux

Anatomistes, physiologistes et cliniciens n'ont eu de cesse de décrire et de comprendre le système nerveux. Les divisions et subdivisions qu'ils ont proposées indiquent combien ils ont tenté de rapporter *la forme à la fonction*. Il est vrai, cependant, que certaines époques furent davantage descriptives, d'autres, les plus récentes, fonctionnalistes.

Aujourd'hui, l'approche anatomique pure a vécu. À l'extrême, le neurophysiologiste ou le neurobiologiste contemporain ferait volontiers fi de l'aspect structurel dès lors qu'il ne supporte pas une fonction ou une part de celle-ci. Cette vision très analytique, très fragmentée et segmentée, aurait des conséquences réductionnistes si elle n'était pas, à chaque instant, repositionnée dans des ensembles systémiques nécessaires à la compréhension des grandes activités de commande, de contrôle et de régulation. Il n'y a pas d'opposition entre *neurobiologie élémentaire* (génétique, molécule, membrane), *neuroscience cellulaire* (neurone, signalisations électrique et synaptique) et *neurophysiologie intégrée* (comportements, fonctions cognitives). Il s'agit d'études parfois parallèles, parfois convergentes.

Dans un esprit de simplification, deux grandes divisions du système nerveux seront retenues, l'une plus anatomique, l'autre plus physiologique.

Dans la première, le système nerveux est séparé en deux parties: *système nerveux central* et *système nerveux périphérique*. Le système nerveux central (SNC) est défini comme la partie du système nerveux situé à *l'intérieur* de la boîte crânienne et de la colonne vertébrale, le système nerveux périphérique comme celle des éléments nerveux situés dans *le reste de l'organisme*. La distinction entre système nerveux central et périphérique est *ambiguë*. Certains neurones appartenant au système nerveux «périphérique», comme les cellules nerveuses du ganglion rachidien, envoient des prolongements dans la moelle épinière, jusqu'aux noyaux des colonnes dorsales dans le bulbe. Par leurs prolongements axonaux, ces neurones appartiennent *à la fois* au système nerveux périphérique, puisqu'une branche de l'axone provient de la peau, et au système nerveux central. De même, le nerf optique, situé hors de la boîte crânienne, et connecté *directement* au corps genouillé latéral du thalamus appartient, à ce titre, au système nerveux central.

L'autre division renvoie à la partition *entre système nerveux contrôlant la vie de relation (conscience, volonté) et système nerveux réglant les fonctions végétatives* non seulement celles relevant des viscères mais aussi celles impliquées dans *la survie de l'individu et de l'espèce (sexualité, prise hydrique, alimentation, émotion, etc.)*.

Enfin, le rappel de l'organisation du névraxe en rapport avec les *vésicules nerveuses embryonnaires* autorise des inférences tant *phylogénétiques* (mise en place de structures et partant de fonctions au cours de l'évolution des espèces) qu'*ontogénétiques* (mise en place de ces relations *structurefonction* au cours du développement de *l'individu*).

L'encéphale correspond au système nerveux central situé dans la boîte crânienne. Il regroupe six régions: *le télencéphale, le diencephale, le mésencéphale, le cervelet, la protubérance et le bulbe*.

Le *télencéphale* est formé de la partie externe des hémisphères et donc essentiellement du *cortex cérébral* («*écorce grise*»), de la *substance blanche* sous-jacente et d'un ensemble de structures profondes nommées les *noyaux gris centraux*. Les noyaux gris comprennent: le néostriatum (le noyau caudé, le putamen) et le paléostriatum ou globus pallidus (globus pallidus externe ou GPe, globus pallidus interne ou GPi). Le claustrum et l'amygdale sont rattachés au télencéphale.

Le *diencephale* est constitué du *thalamus* et de *l'hypothalamus*, structures qui bordent les parois du III^e ventricule. *L'épiphyse* et le noyau *sous-thalamique* y sont rattachés.

Le *mésencéphale* comprend une partie ventrale (les *pédoncules cérébraux*) et une partie dorsale ou *tectum*.

La *protubérance* ou *métencéphale* (ou *pont*) inclut, elle aussi, une partie ventrale et une partie dorsale (*tegmentum pontique* ou *calotte*).

Enfin le *bulbe rachidien* ou *myélencéphale* est la partie la plus caudale de l'encéphale et est connecté avec la moelle épinière.

Le *cervelet* est relié à la face postérieure du tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs.

La *moelle épinière* située dans le canal rachidien est constituée elle-même de quatre segments: cervical, thoracique, lombaire et sacré.

Principes de fonctionnement du système nerveux

Le système nerveux central (SNC) est assimilable à une «machine» à trois compartiments. Un premier, la *partie sensorielle*, reçoit les informations des milieux extérieur et intérieur. Positionné entre le premier et le troisième et fait d'un *maillage neuronal complexe*, le second, traite, garde en mémoire l'information immédiate, autorise l'extraction de données plus anciennes et intervient dans la planification et la décision. Un dernier, le versant exécutoire, rend possible les actes moteurs s'intégrant dans nos *comportements finalisés* et *adaptés* au monde extérieur.

La *partie sensorielle* ou *sensitive* inclut les systèmes *visuel* (rétine, nerf optique), *auditif* (cochlée, nerf auditif), *olfactif* (épithélium et nerf olfactif), *gustatif* (papilles, nerfs trijumeau et glosso-pharyngien) et *somesthésique*. Le système somesthésique est constitué de récepteurs (cutanés articulaires, musculaires ou profonds), de nerfs sensitifs contenant différents types de fibres,

de faisceaux ascendants médullaires et/ou du tronc cérébral, qui transmettent l'information vers la formation réticulée, le thalamus et le cortex somesthésique.

Le versant exécutoire ou *moteur* ou *effecteur* comprend les *aires corticales motrices* (cortex moteur primaire et aires prémotrices), le *faisceau pyramidal*, les *motoneurons médullaires*, les *nerfs moteurs* et les *muscles*. Des ensembles neuronaux placés en «dérivation» sur cet ensemble *régulent* l'activité motrice. Il s'agit des noyaux gris centraux, du cervelet, de la substance noire, du noyau rouge, du système vestibulaire, etc. Cependant, l'axe effecteur du SNC comporte aussi des structures de commande des muscles lisses et des glandes, il s'agit du *système nerveux végétatif (SNV)* avec ses versants *ortho* et *parasympathiques*. On y rattache le *système neuroendocrinien*, principalement le *système hypothalamo-hypophysaire*, qui contrôle le fonctionnement des glandes neuroendocrines et endocrines.

Entre ces deux «portes anatomo-fonctionnelles» s'interpose le maillage neuronal, dont la structure sera d'autant plus complexe qu'elle autorisera des opérations de traitement de l'information se soldant par des réponses élémentaires ou intégrées.

Au niveau le plus simple, se place l'*activité réflexe*. Celle-ci, supportée essentiellement par la *moelle épinière* mais aussi par le *tronc cérébral*, fait appel à un agencement neuronal en *arc*, rarement monosynaptique (réflexe myotatique), le plus souvent polysynaptique. L'activité réflexe est phylogénétiquement et ontogénétiquement la plus *archaïque*. Elle engendre cependant des réponses plus sophistiquées, assimilables à des *programmes* ou à des *automatismes moteurs* (défense, locomotion, mastication, défécation).

Mais le rôle du système nerveux central ne consiste pas à simplement «répercuter», de façon plus ou moins traitée, les stimulations «attaquant» l'étage sensoriel vers l'axe effecteur, il possède des fonctions plus subtiles. Cela est en cohérence avec sa *complexification* au cours de l'évolution (mise en place du *paléo* puis du *néocortex*). Le SNC est capable de traiter l'information afférente par l'analyse. Il lui donne un sens, la conserve en mémoire, établit des classements et des comparaisons. Finalement, il fait émerger des décisions organisées et adaptées. Telle est sa *capacité d'intégration*.

Une autre fonction majeure du SNC est celle de *filtre*. En effet, une proportion énorme des messages incidents est sans objet et doit être ignorée pour ne pas perturber la réalisation des actes finalisés et utiles pour l'individu. Le SNC non seulement pratique une analyse du monde externe et interne, mais extrait l'information pertinente du *bruit de fond considérable* perçu. La fonction intégrative du SNC inclut, en plus de ces aspects, qu'il soit capable de conserver tout ou partie de l'information afférente comme celle des réponses produites: c'est le rôle de la *mémoire*.

Il est, enfin, habituel de mettre en exergue *l'organisation hiérarchique dans le SNC*. Si la moelle est le support de mouvements réflexes (retrait, défense, etc.), d'activités tonico-posturales (réflexe myotatique) et de programmes automatiques (locomotion, marche, nage, etc.), elle devient, au cours de la phylogénèse, un «câble» de transmission bidirectionnelle (via des voies

ascendantes et descendantes) entre la périphérie, au sens élargi (milieu extérieur et milieu intérieur) et l'encéphale (mésencéphale, cervelet, sous-cortex, cortex).

La *partie basse de l'encéphale* assure la réalisation de très nombreuses fonctions motrices, ou de diverses régulations homéostatiques: pression artérielle, respiration, équilibre du corps, comportement alimentaire, sexualité, réactions émotionnelles élémentaires (motivation, agression, fuite, etc.).

La *partie haute de l'encéphale module* les fonctions assurées par les centres sous-jacents. On contrôle volontairement les mouvements respiratoires qui sont, par ailleurs, commandés de façon automatique. De surcroît, cette partie haute sous-tend et/ou assume de nombreuses fonctions comme la *mémoire, le langage, les capacités intellectuelles ou cognitives* (attention, prédiction, planification, commande de l'action).

Cette conception, due à Hughlings Jackson, implique un contrôle des structures apparues le plus récemment (*néocortex*) sur les plus anciennes (*archéocortex et paléocortex*). Il faut toutefois se garder d'une représentation trop schématique du SNC, tant est grande la complexité des connexions entre ses différentes parties.

Structure du neurone

Le névraxe est constitué de deux catégories de cellules: *les cellules nerveuses ou neurones, et les cellules gliales*. Les cellules gliales jouent un double rôle de *soutien mécanique et métabolique* du tissu nerveux. Ces cellules (chaque catégorie comportant elle-même des types cellulaires variés) ont une morphologie et des propriétés fort différentes. Elles constituent, avec les vaisseaux nourriciers (artères et veines de drainage), l'ensemble du tissu nerveux.

La *cellule nerveuse, ou neurone*, est formée d'un *corps cellulaire (soma ou perikaryon)* et de *prolongements* (Fig. 2.1). Ces prolongements sont de deux types: *les dendrites et l'axone*. Les dendrites sont des prolongements de longueur variable, de calibre généralement plus gros que celui de l'axone. Les dendrites reçoivent un grand nombre de connexions provenant d'autres neurones. Ces connexions s'établissent généralement entre des terminaisons axonales et le dendrite, par l'intermédiaire de structures membranaires spécialisées appelées *synapses*. Celles-ci sont situées soit sur le dendrite lui-même, soit sur des excroissances du dendrite de formes pointues appelées *épines dendritiques* (Ramon y Cajal). Les dendrites conduisent de façon essentiellement «passive» (*courant électrotonique*) les phénomènes électriques déclenchés au niveau de la synapse (*potentiels synaptiques*) depuis leur extrémité distale vers le corps cellulaire et le cône axonal (sens centripète).

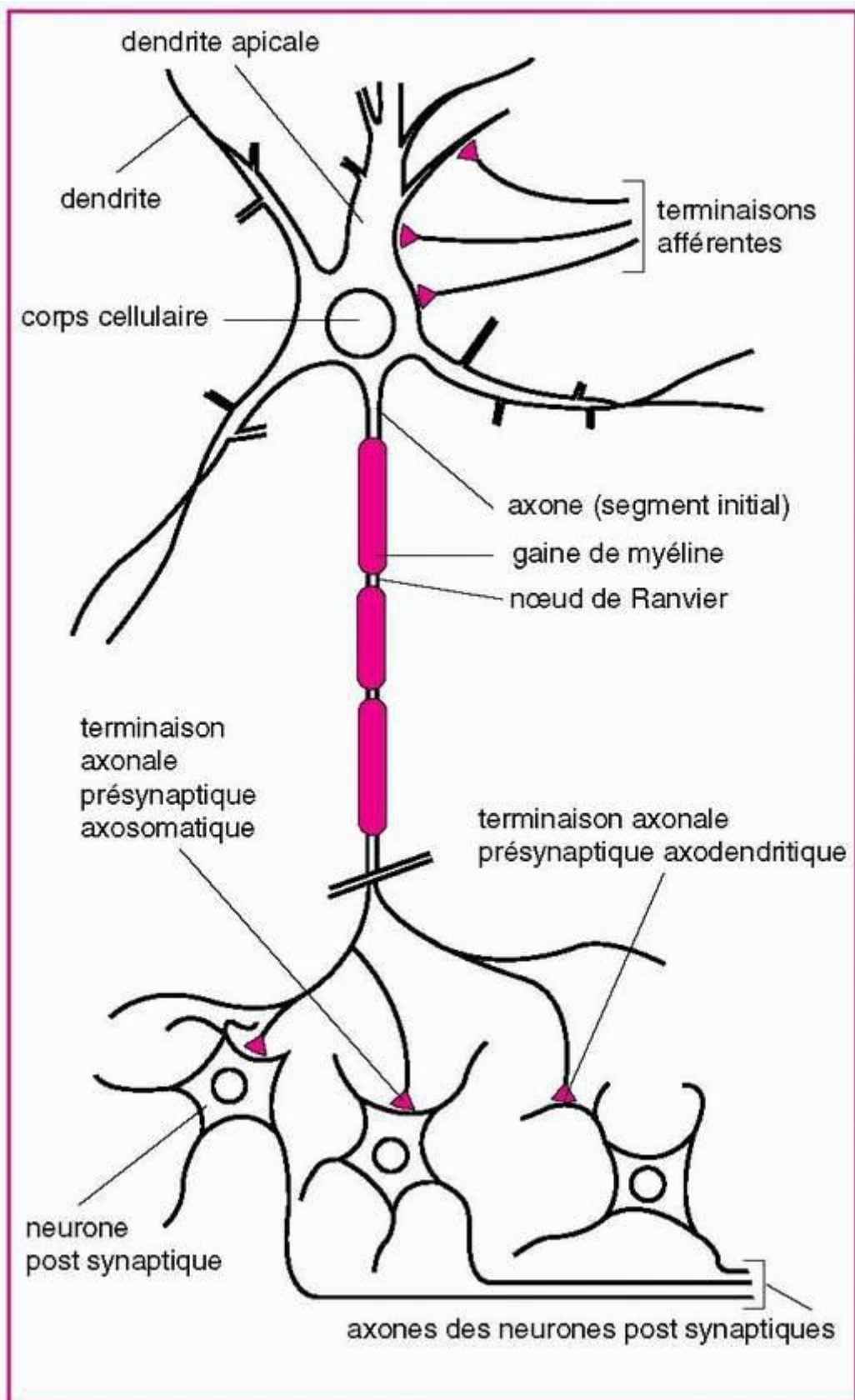


Figure 2.1 Schéma d'un neurone du système nerveux central. Neurone multipolaire comportant plusieurs troncs dendritiques et un axone myélinisé.

L'axone a un calibre allant de 1 à 20 μm . Sa longueur s'avère extrêmement

variable selon le type de neurone (neurone à projection locale ou neurone à projection plus lointaine). Les axones des neurones pyramidaux du cortex moteur atteignent des longueurs de l'ordre du mètre. L'axone est responsable de l'établissement des connexions avec les autres neurones grâce aux *synapses*. Il sert de voie de communication entre le corps cellulaire et la terminaison axonale (*bouton terminal*) où sont situées les synapses. Cette voie de communication est empruntée par des substances chimiques (essentiellement des protéines synthétisées dans le corps cellulaire par le réticulum endoplasmique et stockées dans des vésicules). Ces substances sont véhiculées grâce au *transport axonal* opérant sur les microtubules et les filaments du cytosquelette.

L'axone, voie de communication, est le support de la *conduction de l'influx nerveux*. La traduction électrique de l'influx nerveux est le *potentiel d'action*, brève dépolarisation membranaire qui, produite au niveau du cône axonal, se propage le long de l'axone vers la terminaison axonale (*polarisation dynamique de Ramon y Cajal ou sens orthodromique de l'influx*). Son arrivée à la terminaison déclenche la libération de *neurotransmetteur (ou médiateur)* au niveau de la synapse.

Certains axones sont entourés d'une gaine lipidique: *la gaine de myéline*. Celle-ci est constituée de *feuilletés concentriques*. Ces feuilletés sont créés par l'enroulement périodique de la membrane de cellules gliales particulières autour de l'axone. Il s'agit de *l'oligodendrocyte* (dans le système nerveux central) ou de *la cellule de Schwann* (dans le système périphérique) (Fig. 2.2). La présence de la gaine lipidique protège l'axone et permet une accélération de la conduction qui se fait de façon *saltatoire* (de «nœud en nœud de Ranvier»). De surcroît, la myéline joue un rôle *isolant* et diminue la «perte» de l'information conduite. D'autres axones sont non myélinisés (amyéliniques), et leur vitesse de conduction est nettement plus faible.

D'une façon générale, on classe les neurones selon le nombre de leurs prolongements en *unipolaires, bipolaires et multipolaires* (Fig. 2.3). Il y a peu d'exemples de neurones uni ou bipolaires dans le système nerveux des mammifères. On rencontre des neurones unipolaires (un axone «en T», pas de dendrite) dans les ganglions rachidiens, et des neurones bipolaires (un dendrite, un axone) dans la rétine. Dans le système nerveux central, la plupart des neurones sont multipolaires, tels les neurones pyramidaux du cortex, les motoneurones spinaux. Ces neurones comportent un axone et au moins deux troncs dendritiques. Chaque dendrite ou tronc dendritique est lui-même très ramifié.

Les neurones sont d'une grande variété morphologique selon leur localisation dans le système nerveux. Dans le cortex cérébral, on en distingue deux sortes: les uns, de forme triangulaire sur une coupe histologique, sont les *neurones pyramidaux*, les autres, non pyramidaux, sont les *neurones étoilés*. Les neurones pyramidaux sont les cellules les plus grosses. Ce sont, en général, des neurones de projection (moelle épinière, sous-cortex). À l'inverse, les neurones étoilés, de petite taille, assurent des connexions locales, ce sont des *interneurones*. Parmi les neurones non pyramidaux, Ramon y Cajal distingue

plusieurs sous-groupes: neurones à double bouquet, en chandelier, etc.

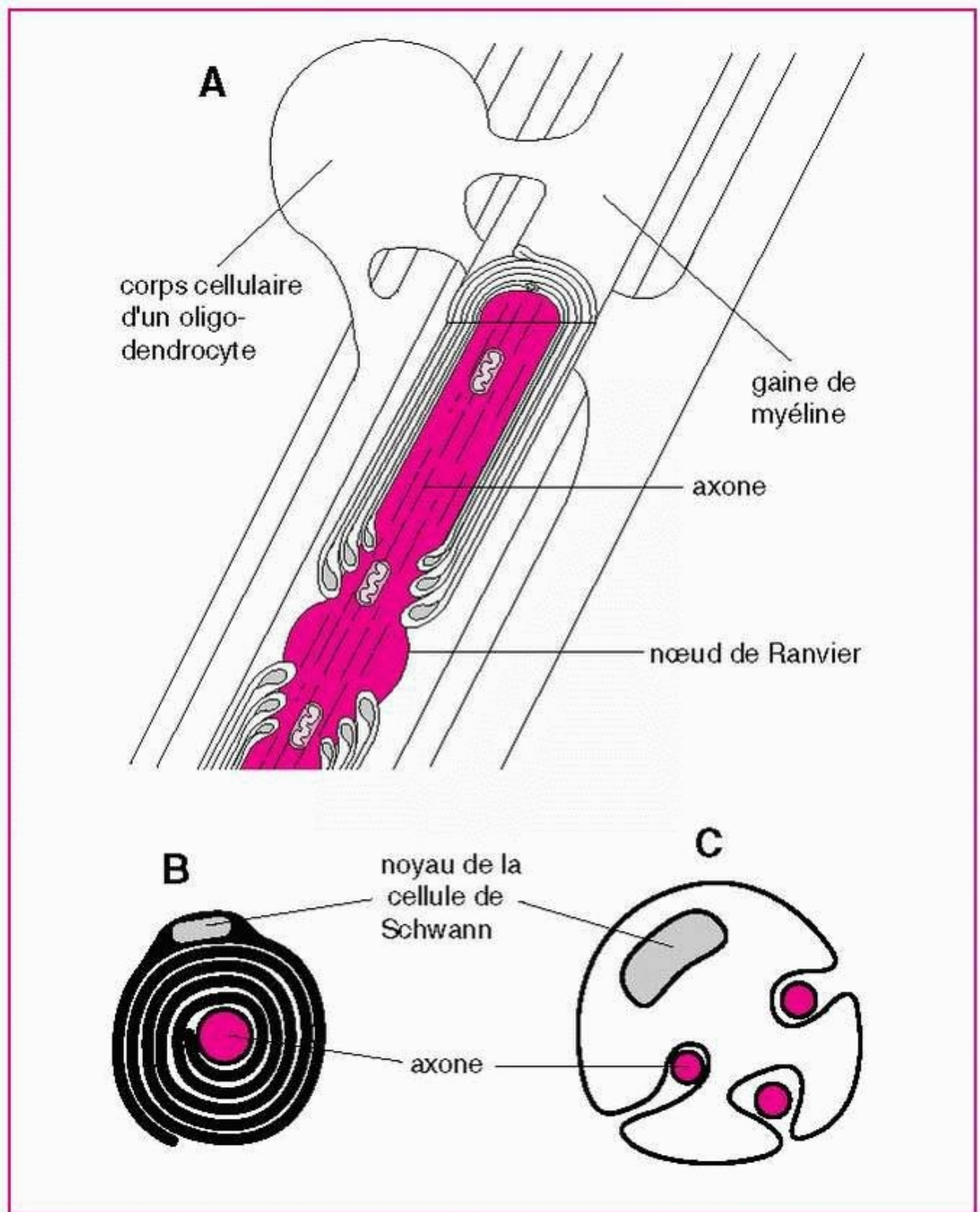


Figure 2.2 (A) Myélinisation dans le système nerveux central. Un oligodendrocyte est capable de myéliniser plusieurs axones. (B) Dans le système nerveux périphérique, une cellule de Schwann s'enroule autour d'un axone pour constituer sa gaine de myéline. (C) Les axones non myélinisés sont entourés de prolongements de cellules de Schwann.

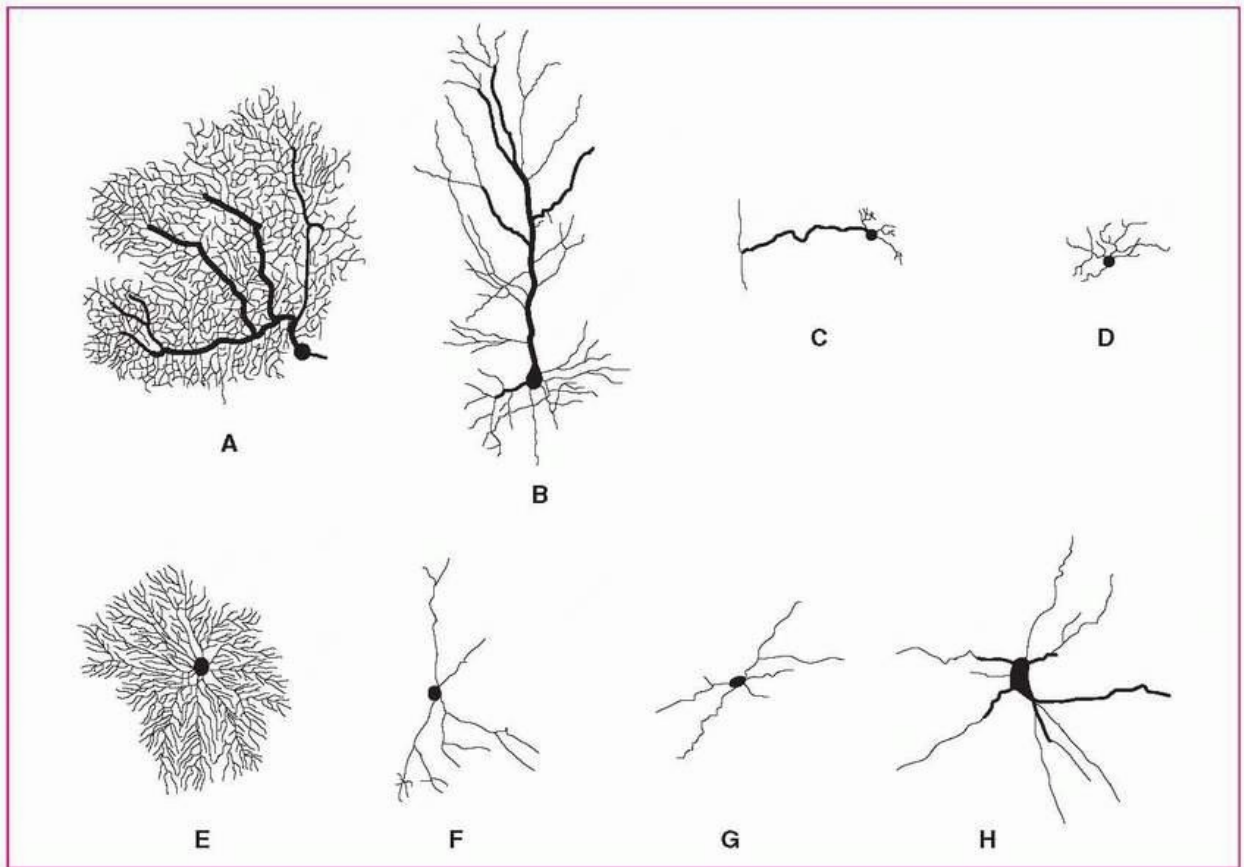


Figure 2.3 Types morphologiques de neurones décrits par Ramon y Cajal (imprégnation argentique de Golgi). A: cellule de Purkinje; B: cellule pyramidale; C: cellule granulaire (étoilée); D: cellule de la substance gélatineuse; E: cellule du thalamus; F: cellule du globus pallidus; G: petite cellule de la formation réticulaire; H: grande cellule de la formation réticulaire.

Dans le cervelet, on observe un type de neurone très particulier, *la cellule de Purkinje*. C'est une grosse cellule surmontée d'un dendrite volumineux, qui se ramifie en une *arborisation dendritique* très dense et située dans un seul plan. Dans la moelle épinière, on rencontre de grosses cellules dans la corne ventrale, *les motoneurones*, dont l'axone se termine au contact des fibres des muscles squelettiques (jonction neuromusculaire). En revanche, les neurones de la corne dorsale de la moelle sont plus petits.

Comme dans toutes les autres cellules de l'organisme, les corps cellulaires des neurones assurent la synthèse de la plupart des macromolécules indispensables. L'ADN neuronal, excepté l'ADN mitochondrial, est situé dans le noyau. La vision classique retient que les neurones ne se divisent pas, dès lors, ils ne synthétisent pas d'ADN. Toutefois l'ADN est activement transcrit dans le noyau pour faire soit de l'ARN messager (ARNm), soit de l'ARN ribosomal. Ceux-ci sont transportés dans le cytoplasme aux travers des *pores nucléaires*. Si la plus grande partie de l'ARNm reste dans le cytosol, une fraction est amenée dans les dendrites proximaux. L'ensemble des organites responsables de la synthèse, de la maturation et du transport des protéines: ribosomes, réticulum endoplasmique (RE), complexe golgien, est situé dans le corps cellulaire du neurone.

L'ARNm se lie aux ribosomes, véritables usines à fabriquer les protéines: soit la protéine codée est *soluble* et le ribosome restera libre dans le cytosol, soit la synthèse portera sur une *protéine sécrétée* (futur neurotransmetteur ou hormone) ou *sur la membrane plasmique*, alors, le ribosome s'accroche au RE, et le produit de synthèse est *transloqué* dans la lumière du RE.

Le RE est formé de lamelles et de tubules membranaires constituant un vaste espace en continuité avec *l'enveloppe nucléaire (membrane externe)*. Il est dispersé dans tout le corps cellulaire, parfois bien organisé en *lamelles ordonnées*, parfois désorganisé du fait de son déplacement *par ou le long* des microtubules. Le réticulum se retrouve dans des dendrites. Cette présence ubiquitaire a été décrite par les anciens neuroanatomistes qui coloraient l'ARN ribosomal du RE avec un colorant basique, le cresyl violet, sous le nom de *corps de Nissl*.

Le transfert des protéines sécrétées et des membranes depuis le RE se fait vers l'appareil de Golgi grâce au bourgeonnement de petites vésicules. Puis, le complexe de Golgi, par une région particulière, le *réseau transgolgien (RTG)*, sélectionne et oriente vers le site approprié par des vésicules: 1) les protéines membranaires nouvellement synthétisées, 2) les protéines stockées destinées à la sécrétion, 3) celles enfin devant être détruites par le *lysosome*. Cet appareil, situé dans le péricaryon, assure grâce à un bagage enzymatique puissant la dégradation intracellulaire.

Dans les neurones, comme dans toutes les cellules eucaryotes, les *protéines membranaires* synthétisées par le RE sont orientées vers leurs compartiments spécifiques par le *réseau transgolgien (RTG)*. Le transfert (ou le trafic) se fait, de façon ordonnée, *vers et depuis* la surface de la cellule. Les protéines sont transportées par des vésicules grâce au *cytosquelette*. Le trafic s'opère avec les vésicules (*petites vésicules*), qui délivrent les protéines en fusionnant avec la membrane plasmique. Ce volet fonctionnel est supporté par le *flux axonal antérograde* et aboutit à *l'exocytose*.

Le neurone se comporte aussi comme une *cellule sécrétrice*. Il synthétise un ou plusieurs neurotransmetteurs (acétylcholine, acides aminés, amines biogènes, peptides) qu'il libère au niveau des *synapses*. Ce processus sécrétoire (neurosécrétoire) s'appuie sur la capacité du neurone à créer des vésicules de stockage, qui deviendront les *vésicules synaptiques*. Celles-ci contiennent les molécules de neurotransmetteurs synthétisées dans le péricaryon (cas de neuropeptides) ou celles des enzymes nécessaires à leur synthèse (amines biogènes) qui se fait dans la terminaison axonale. Le *flux axonal antérograde* assure le transport de ces vésicules du corps cellulaire à la région présynaptique. Dans ce cas, l'exocytose permet, lors de la fusion vésiculaire avec la membrane, de libérer, en réponse à un signal adéquat, le contenu protéique dans l'espace synaptique (*neurotransmetteurs, neurohormones*).

Alternativement via un processus dit *d'endocytose*, des protéines sont captées à la surface du neurone. La membrane, alors, bourgeonne et constitue une vésicule qui *s'internalise* dans le cytosol. Ce phénomène s'observe dans le péricaryon et dans le bouton terminal. De telles vésicules sont aidées, lors de l'internalisation, par une protéine particulière: la *clatherine*, qui réalise une

couverture périvésiculaire (vésicules mantelées). Là encore, les protéines récupérées peuvent retourner à la surface ou rejoindre, par le *flux rétrograde*, le lysosome pour y être dégradées.

On distingue, donc, dans le transport axonal, décrit pour la première fois par Weiss, deux flux de sens opposés: *antérograde* et *rétrograde* (Fig. 2.4). Ces trafics se font grâce à un système de *filaments moléculaires interconnectés* qui guide les vésicules jusqu'à leur destination dans l'axone et les dendrites. Il forme la base du cytosquelette du neurone, sorte d'«autoroute» pour le transport des vésicules et de leurs précurseurs. Trois types de structures polymériques contribuent à cette architecture: les *microtubules (neurotubules)*, les *filaments intermédiaires (neurofilaments)* et les *filaments d'actine (microfilaments)*.

Les microtubules et les filaments intermédiaires se rencontrent essentiellement dans les axones et les dendrites et sont liés les uns aux autres par des protéines. Les filaments d'actine, par contre, échafaudent un réseau au-dessous de l'ensemble de la membrane plasmique. Ce réseau est relié aux autres éléments du cytosquelette. Les vésicules produites par le RE se déplacent le long des microtubules (Fig. 2.4).

Depuis les travaux de Lubinska (1964) on différencie, dans le trafic axonal, des flux antérogrades *rapide et lent*. Le *premier*, démontré grâce à la leucine tritiée (Grafstein), concerne le déplacement des vésicules à une vitesse de 100 à 400 mm/jour. Ces vésicules, de 40 à 60 nm de diamètre, sont produites dans le périkaryon par le RE et l'appareil transgolgien (TSG). Elles apportent à la fois les protéines nécessaires au renouvellement de la membrane plasmique (petites vésicules) et celles composant le précurseur du transmetteur ou les enzymes nécessaires à sa synthèse (vésicules de taille plus importante). Les vésicules se meuvent le long des microtubules auxquels elles sont liées par des protéines agissant comme des *moteurs propulseurs (kinésine utilisant de l'ATP)*. Le *transport antérograde lent* concerne le renouvellement du cytosquelette de l'axone (microtubules, neurofilaments et microfilaments). Il achemine ces organites à une vitesse de 0,1 à 2 mm/jour et assure le renouvellement de 80% des protéines axonales.

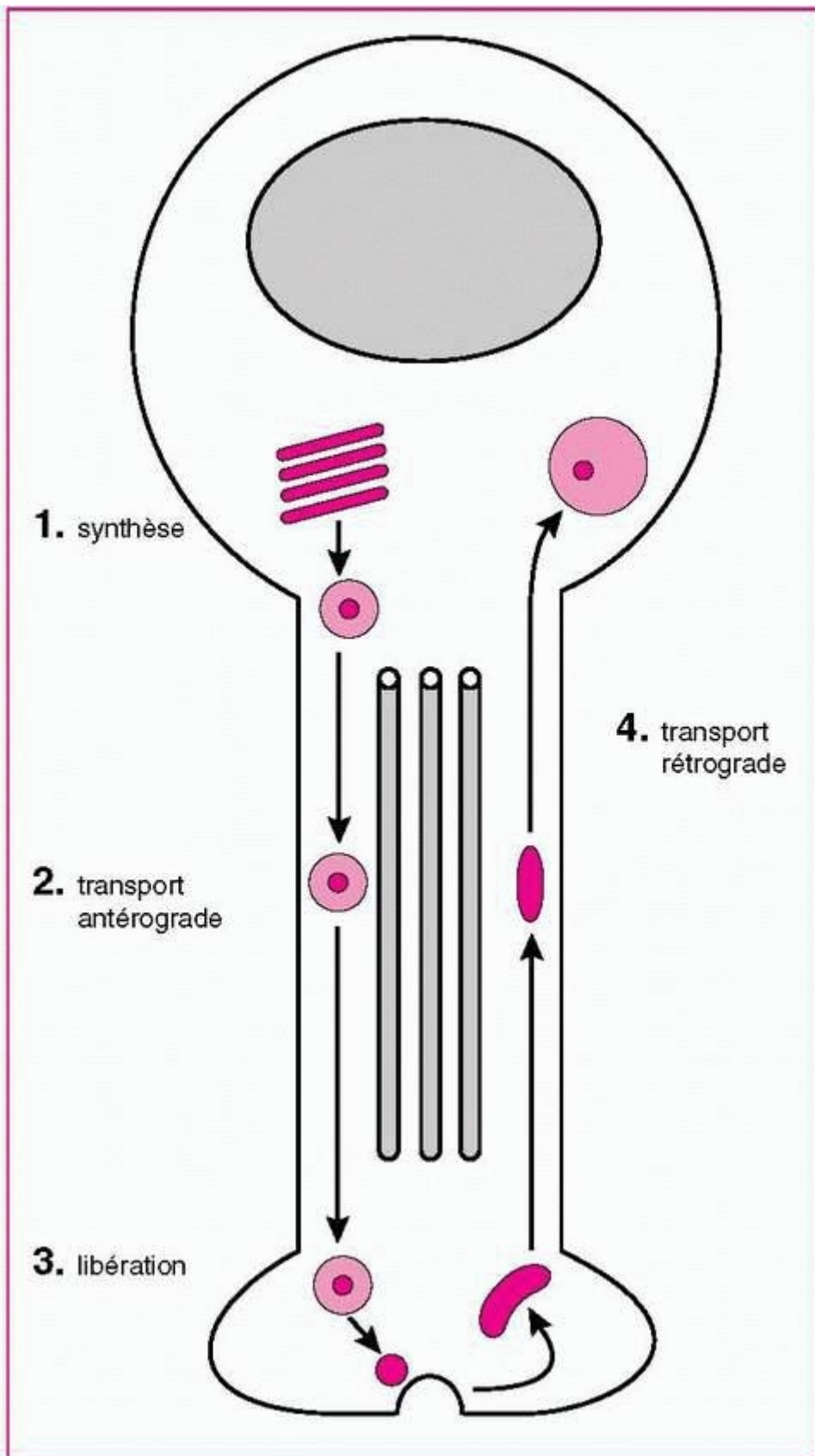


Figure 2.4 Transport axonal des vésicules synaptiques. Celles-ci sont produites au niveau du corps cellulaire (1) puis véhiculées par le transport axonal antérograde (2). Elles libèrent par exocytose leur contenu en neurotransmetteur (3) puis sont ramenées vers le corps cellulaire par le transport rétrograde (4).

Le *transport axonal rétrograde* contribue à l'élimination des déchets. Les vésicules impliquées, dites «mantelées», sont plurivésiculaires et prélysosomales. Elles sont formées par endocytose et permettent le retour des molécules membranaires vers le péricaryon, où elles sont dégradées par les hydrolases acides des lysosomes. Une protéine, la *dynéine* (MAP 1C), favorise le flux rétrograde le long des microtubules. Ce transport autorise le mouvement de macromolécules telles des *toxines* (*tétanos*, *choléra*) captées par la terminaison vers le corps cellulaire, où elles exercent leurs effets néfastes. La peroxydase du raifort (*horseradish peroxydase*, ou *HRP*) subit un destin analogue. Toxine et HRP, comme le virus de l'herpès (HSV1), servent à *marquer* de façon *rétrograde* les voies neuronales.

Enfin il existe un *mécanisme propre* de transport pour le renouvellement des *mitochondries* dans l'axone et les terminaisons axonales.

Potentiel membranaire, potentiel d'action et conduction de l'influx nerveux

Potentiel de repos

Depuis les travaux princeps de Dubois Reymond (1849) les physiologistes ont observé au niveau des fibres nerveuses ou musculaires une différence de potentiel *entre les milieux extra et intracellulaires*. Ce phénomène se traduit par une négativité interne et une positivité externe de la membrane phospholipidique bicouche.

Ce phénomène est commun aux *cellules excitables* (neurones et axones, fibres musculaires, cellules glandulaires) des vertébrés et invertébrés. Grâce à certains axones géants de mollusques (*calamar*) on a pu mener une analyse approfondie des mécanismes originels du potentiel de repos (V_R) ou membranaire (V_m) (Hodgkin et Huxley). La valeur de V_R varie de cellule à cellule excitable, elle se situe aux alentours de - 75 à - 100 mV. *Trois conditions fondamentales* concourent à la genèse du potentiel de repos:

- l'*électroneutralité* des solutions ioniques à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule: l'électroneutralité évite un coût énergétique élevé dans le maintien de la séparation de charges dans l'espace conducteur représenté par le milieu intracellulaire, la membrane et le milieu extracellulaire. Hodgkin propose, dès 1951, un *modèle idéal de cellule excitable* avec une répartition des concentrations des principaux cations et anions respectant ce principe d'électroneutralité;

- l'*équilibre osmotique* entre les milieux intra et extracellulaires évite des mouvements d'eau qui aboutiraient à une dysfonction grave (turgescence ou plasmolyse);

- la *sélectivité de la perméabilité membranaire* à certains ions: même si la membrane plasmique laisse passer les ions diffusibles, elle est *imperméable au repos* aux cations sodium (Na^+). De surcroît, les gros *anions protéinates* (A^-), non diffusibles, *sont piégés* à l'intérieur de la cellule.

En fait, ces trois conditions sont *concomitantes* ou plutôt *subséquentes* à deux mécanismes, eux, fondamentaux: *l'équilibre de Gibbs-Donnan* et *l'intervention*

de la pompe Na^+/K^+ -ATPase dépendante.

Équilibre de Gibbs-Donnan

La présence d'anions non diffusibles, les *protéinates* (A^-), dans le milieu intracellulaire, influe sur la distribution des petits ions diffusibles de part et d'autre de la membrane. Au repos, ceci concerne le chlore (Cl^-) et le potassium (K^+). Le modèle de la figure 2.5 suppose, dans un premier temps, deux espaces contenant respectivement K^+ et Cl^- à l'extérieur et K^+ et A^- à l'intérieur. Le seul jeu de la perméabilité, via des canaux appropriés, amène un nouvel équilibre initié par le gradient chimique de concentration du Cl^- . Cela se traduit par un flux entrant, mais modeste, de Cl^- , modeste en rapport avec la concentration de A^- et la charge électrique négative qu'ils produisent à la face interne membranaire. Le mouvement du Cl^- s'arrête lorsque l'équilibre s'instaure entre gradients chimique et électrique (E_{Cl^-}). Cette nouvelle répartition anionique (Cl^- et A^-) nécessite un «rattrapage de charges positives» à l'intérieur de la cellule (électroneutralité). Cela est apporté par un flux compensateur entrant de K^+ .

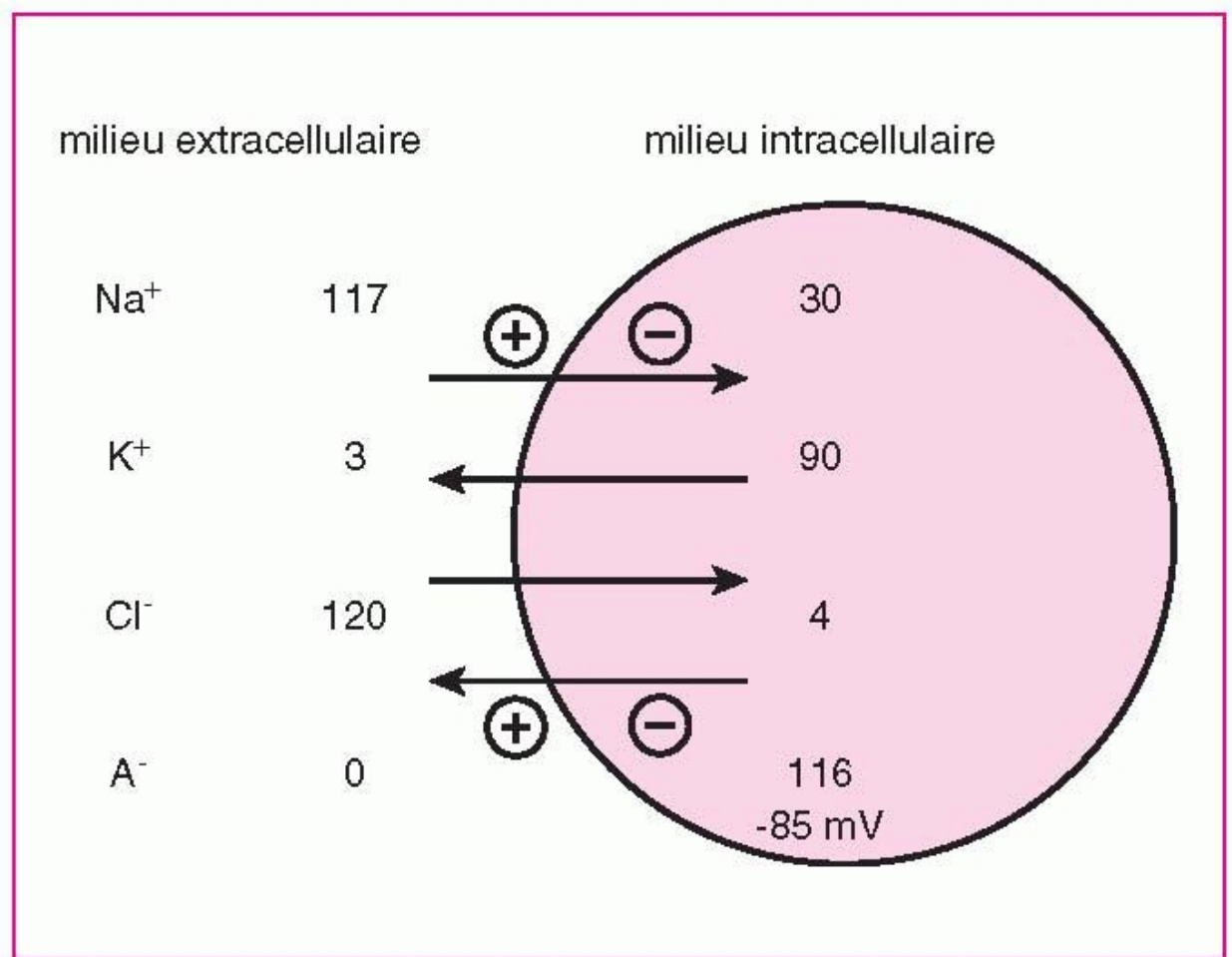


Figure 2.5 Modèle du neurone idéal (Hodgkin). Les concentrations sont exprimées en mM.

Pompe Na^+/K^+

Si la distribution asymétrique des anions due aux gros anions piégés en

intracellulaire induit l'équilibre de Donnan, la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ dépendante contribue à une «autre» asymétrie de répartition, qui porte sur les cations. En effet, au repos, la membrane exprime une très faible perméabilité au Na^+ (sélectivité membranaire). Les canaux sodiques nécessitent pour leur ouverture une dépolarisation convenable (voltage-dépendance). La pompe accroît, encore, cette disparité de concentration sodique par une extrusion active du Na^+ . En contrepartie, elle augmente la concentration intracellulaire de K^+ . La faible perméabilité de la membrane au Na^+ ajoutée à l'action de la pompe crée un état où le sodium semble «piégé» à l'extérieur. La règle de l'électroneutralité, ici, se traduit par une forte concentration potassique interne.

Potentiel d'équilibre, équation de Nernst

Au total, l'équilibre de Gibbs-Donnan, la pompe Na^+/K^+ et la sélectivité membranaire trouvent comme expression ultime pour chaque ion (K^+ , Cl^- , Na^+) un potentiel d'équilibre (E) calculable par l'équation de Nernst.

Cette équation permet de déterminer la valeur où les deux catégories de forces générées par les deux gradients se contrecarrent. Il s'agit de la force de diffusion pour le gradient de concentration chimique et de la force électrostatique pour le gradient électrique (ou thermodynamique). Ainsi, pour le K^+ , cation majeur du potentiel de repos (V_m), E_{K^+} s'écrit:

Où R est la constante des gaz parfaits, T : la température absolue, z : la valence de l'ion (+ 1 pour K^+), F , la constante de Faraday. RT/zF est le potentiel thermodynamique nécessaire pour équilibrer le gradient de concentration exprimé en logarithme naturel. À température ambiante, il a une valeur de 25

mV. Dès lors, on peut écrire: $E_{\text{K}^+} = 25 \ln \text{K}_e^+ / \text{K}_i^+$. La conversion en

logarithme décimal donne: $E_{\text{K}^+} = 58 \log (\text{K}_e^+ / \text{K}_i^+)$. Dans le cas du neurone idéal de Hodgkin où existe un rapport de concentration de 1/30, $E_{\text{K}^+} = -85$ mV. Dans un esprit de simplification, les valeurs choisies par Hodgkin montrent que le calcul de

$E_{\text{Cl}^-} = -58 \log (\text{Cl}_e^- / \text{Cl}_i^-) (z = -1)$ donne également -85 mV. Il y a ici «confusion» (égalité respective) de E_{K^+} , E_{Cl^-} et V_m , soit -85 mV. En général, E_{K^+} ne correspond pas strictement à V_m mais à un potentiel plus hyperpolarisé.

En définitive, pour un neurone ou un axone donné, le calcul du potentiel de repos (V_R ou V_m) se fait en prenant en compte chaque potentiel d'équilibre des ions diffusibles (E_{K^+} , E_{Cl^-} et E_{Na^+}). Ensuite, par manipulation algébrique, on établit une équation générale dite du câble (Goldman, Hodgkin et Keynes). De plus, on introduit, pour chaque ion, la constante de perméabilité (p). L'équation prend la forme suivante:

Appliquée à l'axone de calamar et à ses concentrations extra et intracellulaires (mM), cette équation devient:

Les valeurs de p sont particulièrement révélatrices du rôle joué par le K^+ ($p = 1$) dans la genèse de V_m , du rôle mineur de Cl^- ($p = 0,1$) et pratiquement nul de Na^+ ($p = 0,03$).

Au potentiel de repos (V_R ou V_m) il n'y a pas de courant ($I_{Na^+} + I_{K^+} + I_{Cl^-} = 0$). Il s'agit, cependant, d'un *équilibre dynamique* où interviennent le *potentiel d'équilibre* (E) pour chaque ion calculé à partir du gradient électrochimique et la *force électromotrice* (*driving force*): là encore, pour chaque ion, elle correspond à la différence entre le potentiel membranaire (V_m) et le potentiel d'équilibre (E_{ion}). Elle se formule: $V_m - E_{ion}$. De là, on déduit, en appliquant la loi d'Ohm ($V = RI$ ou $I = gV$; g étant la conductance – $g = 1/R$ exprimé en Siemens), la quantité de *courant susceptible* de passer au travers de la membrane: $I_{ion} = g_{ion} (V_m - E_{ion})$.

Pour le *sodium*, même si la perméabilité est faible, la *pression est forte* ($V_m - E_{Na^+}$) et il y a un flux sodique mineur entrant (le ^{24}Na adjoint à l'extérieur est retrouvé en intracellulaire). Quant au *potassium*, il sort, la membrane lui étant perméable. La pression, toutefois, est *faible* (V_m et E_{K^+} ont des valeurs proches). Ainsi, *continuellement, le Na^+ entre et le K^+ sort*.

Bien que peu importants, ces courants aboutiraient, s'il n'y avait un mécanisme compensateur, à une suppression des gradients de concentration Na^+ et K^+ . La *pompe électrogénique Na^+ / K^+ -ATPase dépendante* contrecarre les effets «insidieux» de la force électromotrice. De surcroît, elle hyperpolarise la membrane. Chaque molécule d'ATP hydrolysée induit l'expulsion active de trois Na^+ et l'introduction de *deux K^+* . Ce transfert de charges renforce le potentiel de repos.

Potentiel d'action

Le potentiel d'action (PA) correspond à une brusque dépolarisation de la membrane (100 à 120 mV, 1 à 2 millisecondes) et, ce, en réponse à une stimulation appropriée (*liminaire*). Il naît au niveau du segment initial (ou cône axonal) où convergent les réponses électrotoniques (ou locales) dendritiques. Ce segment est particulièrement riche en canaux sodium. Le PA est enregistrable, grâce à une microélectrode, sous forme d'un signal caractéristique. Il a la capacité de se propager à distance de son point de naissance par un mécanisme dit *de conduction*. Il correspond à l'influx nerveux, assimilé à *une onde*.

Le PA est sous-tendu par l'enchaînement de deux mécanismes de base:

- 1) *une réponse locale* dite graduée ou électrotonique;
- 2) une réponse d'emblée maximale et suivant, dès lors que le seuil est atteint, la *loi du tout ou rien*.

La *réponse locale* (réponse graduée, prépotentiel) est le premier temps, incontournable, dans la genèse du PA. On l'observe en phase infraliminaire. Cette réponse, de type électrotonique, varie de façon exponentielle avec l'intensité de stimulation et exprime les propriétés électriques passives de la membrane. Celles-ci dépendent de la densité des *canaux ouverts* (surtout K^+ tant au repos qu'en phase infraliminaire) de la *capacitance membranaire* et de la *géométrie de la cellule*. Chaque «morceau» convenable de membrane phospholipidique bicouche est assimilable à un montage incluant une *résistance ohmique* (R) et une *capacité* (C); il s'agit d'un montage en parallèle RC.

La *résistance* est liée au plus ou moins grand nombre de canaux ouverts. La *capacitance électrique* provient de la partie interne hydrophobe de la bicouche lipidique. Il s'agit d'un conducteur très faible. Cette situation amène les charges positives et négatives à s'attirer de part et d'autre de la *capacité* (*espace diélectrique*) et à produire ainsi une différence de potentiel. Celle-ci demeure faible mais est capable d'*affecter* le déroulement temporel des réponses locales de la membrane. La stimulation infraliminaire de la membrane neuronale induit une réponse qui exprime le passage d'un *courant à la fois capacitif* (I_c) et *résistif* (I_r). Quant on applique un courant de dépolarisation (situation mimant l'excitation naturelle), une part de ce courant sert à changer le voltage transmembranaire (*courant capacitif* ou de «charge membranaire»), l'autre circule au travers de la membrane par les canaux ouverts (*courant résistif*). Il concerne, à ce temps du PA, les canaux ioniques du K^+ (Fig. 2.6).

Au plan *géométrique*, les faibles dimensions de la cellule nerveuse ont conduit les neurobiologistes à l'assimiler à *une petite sphère* dont l'intérieur est *isopotentiel*. Les éléments RC formant chaque fragment de membrane et montés en série peuvent être représentés par *un seul circuit RC équivalent* (Fig. 2.6).

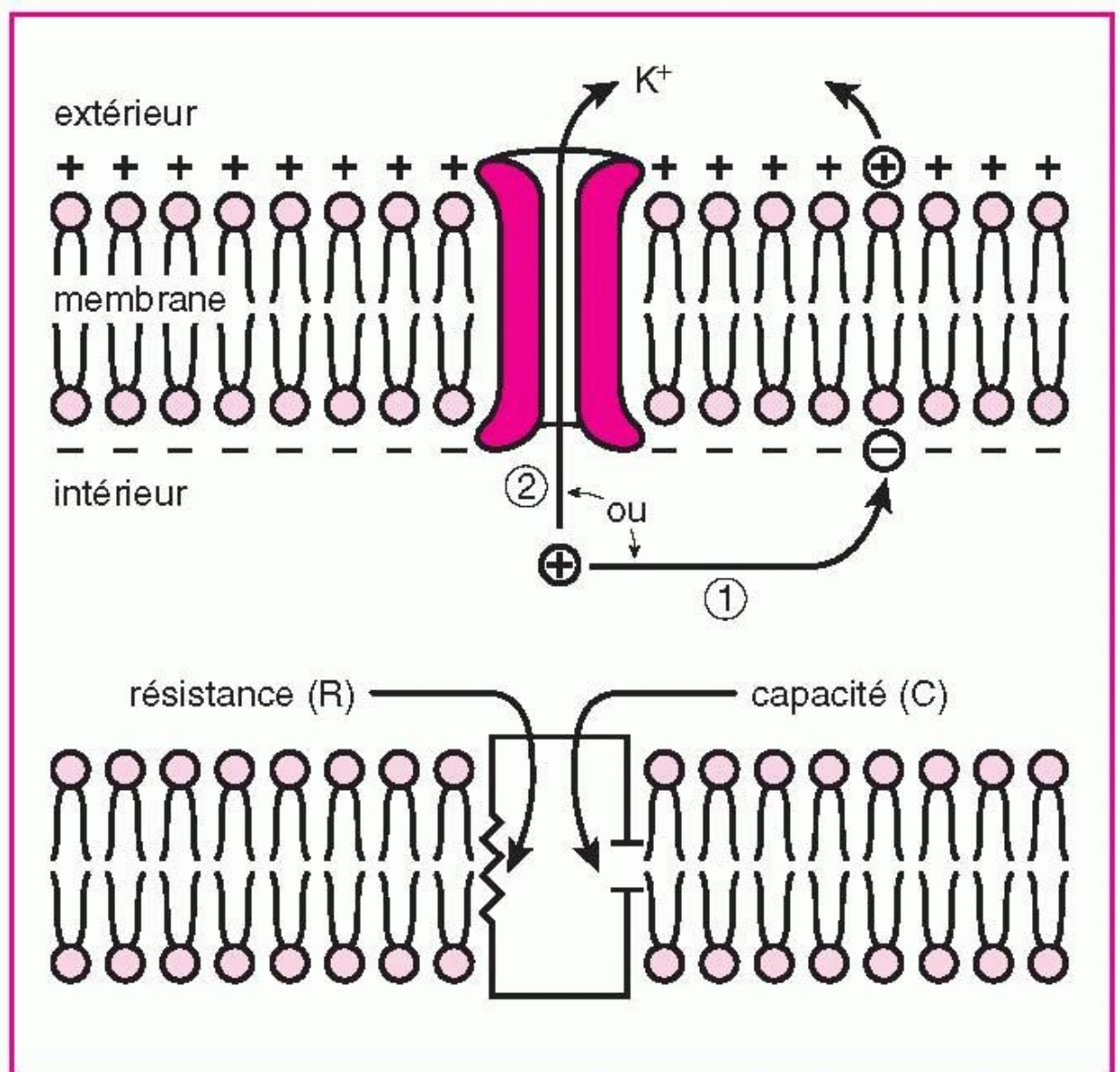


Figure 2.6 La membrane excitable est assimilable à un montage électrique résistance-capacité en parallèle (RC). Le courant transmembranaire est (1) capacitif et (2) résistif (ionique). Le courant capacitif (1) survient quand un ion s'approche d'une face membranaire et qu'un autre est repoussé de la face opposée; le courant résistif (2) est lié au passage d'un ion par un canal (emprunté à Sargent).

Grâce au montage expérimental de la figure 2.7 , il est possible de faire passer un courant (I) par une première pipette intracellulaire. En envoyant des impulsions rectangulaires de courant, on enregistre, avec une deuxième électrode intracellulaire, le changement de voltage s'opérant dans la membrane. Si le montage traversé par le courant n'était qu'ohmique le changement de potentiel membranaire répliquerait simplement l'impulsion rectangulaire. Il n'en est rien. L'établissement du plateau implique un délai qui reflète la charge de la capacité membranaire. Cela est corroboré par la décharge de cette même capacité lorsque le courant est coupé. Le changement de voltage en début et fin d'impulsion a un decours exponentiel

et est caractérisé par une constante de temps (τ) correspondant au temps requis pour que le voltage tombe à 37/100 ($1/e$) de sa valeur plateau après arrêt de l'impulsion ($\tau = RC$). Une fois la membrane «chargée», elle répond à l'impulsion de courant de façon strictement ohmique, en d'autres termes *tout* le courant passera par la résistance. À ce moment, il est possible de mesurer la résistance en traçant la courbe $V(f) / I$. La pente de cette courbe donne la résistance.

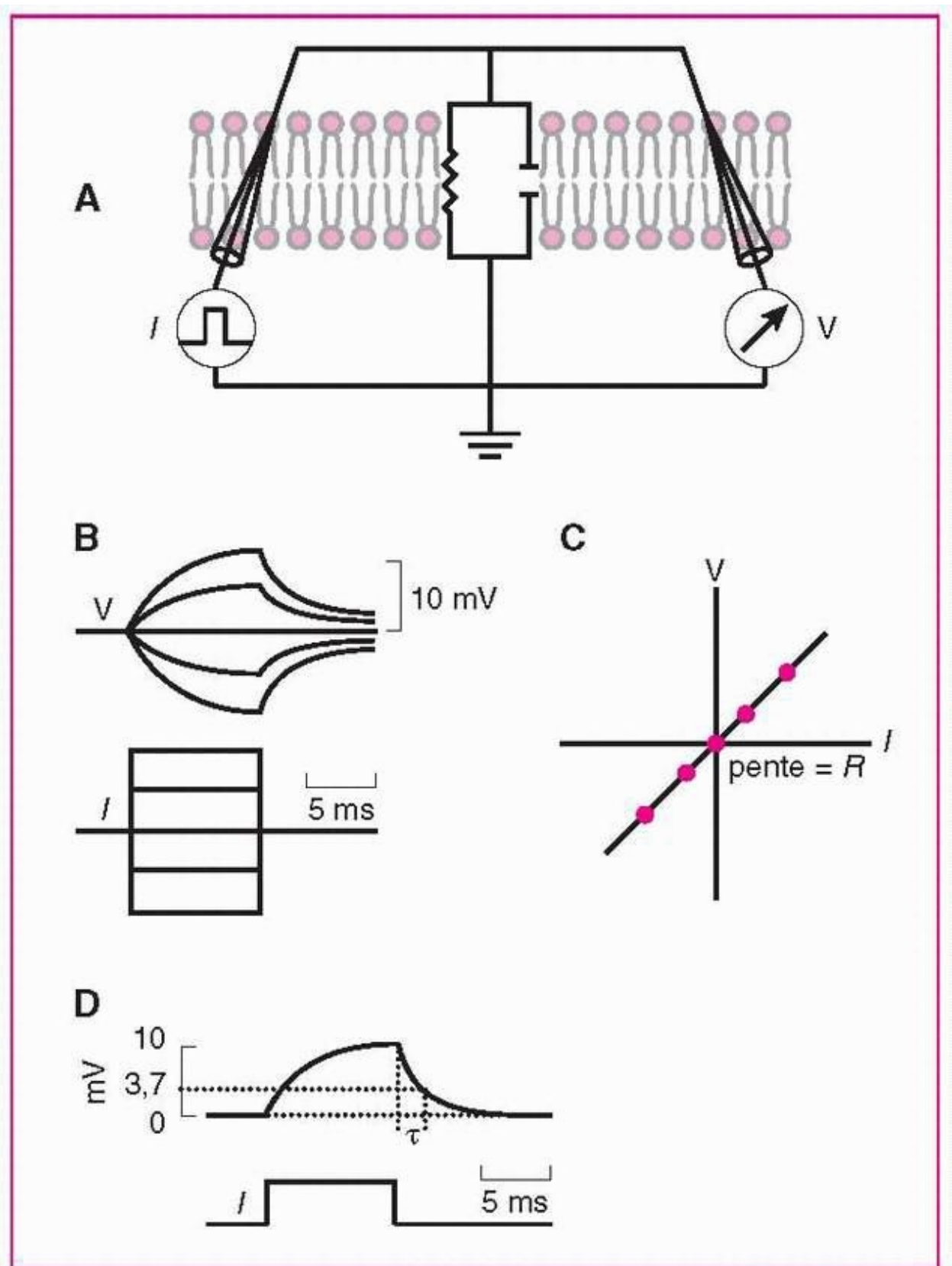


Figure 2.7 A. Montage expérimental. B. Réponses de la membrane (V) à plusieurs impulsions de courants rectangulaires (I). C. Courbe voltage (V) en fonction du courant (I), la pente est égale, pour de petites déflexions, à la résistance membranaire (R). D. Constante de temps (τ) de la membrane (emprunté à Sargent).

La réponse graduée traduit les propriétés passives de la membrane neuronale. Lors de la stimulation (dépolarisation excitatrice), la membrane exprime, d'abord, ces propriétés liées à l'analogie RC. De plus, à ce stade infraliminaire, seuls les canaux ioniques au K^+ (dits de repos) sont perméables et laissent passer un courant (I_{K^+}), c'est le *courant résistif*.

Il faut indiquer que les phénomènes de *sommation spatiale ou temporelle*, liés au jeu des potentiels synaptiques (PPSE et PPSI), contribuent à la genèse de la réponse graduée. Celle-ci résultera de la «compétition» des dépolarisations (PPSE) et des hyperpolarisations (PPSI) induites par les neurotransmetteurs et récepteurs appropriés. Ces interactions autorisent, ou non, l'apparition d'une *réponse locale efficace*, capable d'activer les *canaux ioniques, voltage-dépendants, au Na^+* . Telle est la base de la naissance du potentiel de pointe, obéissant, quant à lui, à la «loi du tout ou rien».

Le *potentiel de pointe (spike)* comprend de trois phases essentielles: ascendante, descendante, et une post-hyperpolarisation. La figure 2.8 traduit le déroulement de ce phénomène en millivolts et en millisecondes. Se superposent à cet accident électrique les *variations de conductances ioniques* en cause (g_{Na^+} : conductance aux ions Na^+ , et g_{K^+} : conductance aux ions K^+). Il est à noter que le potentiel de pointe est une «variation électro-ionique» entre E_{K^+} , proche de V_m , et E_{Na^+} , pic du spike. Pendant la période dite de dépassement (*overshoot*), l'intérieur du neurone devient positif par rapport à l'extérieur.

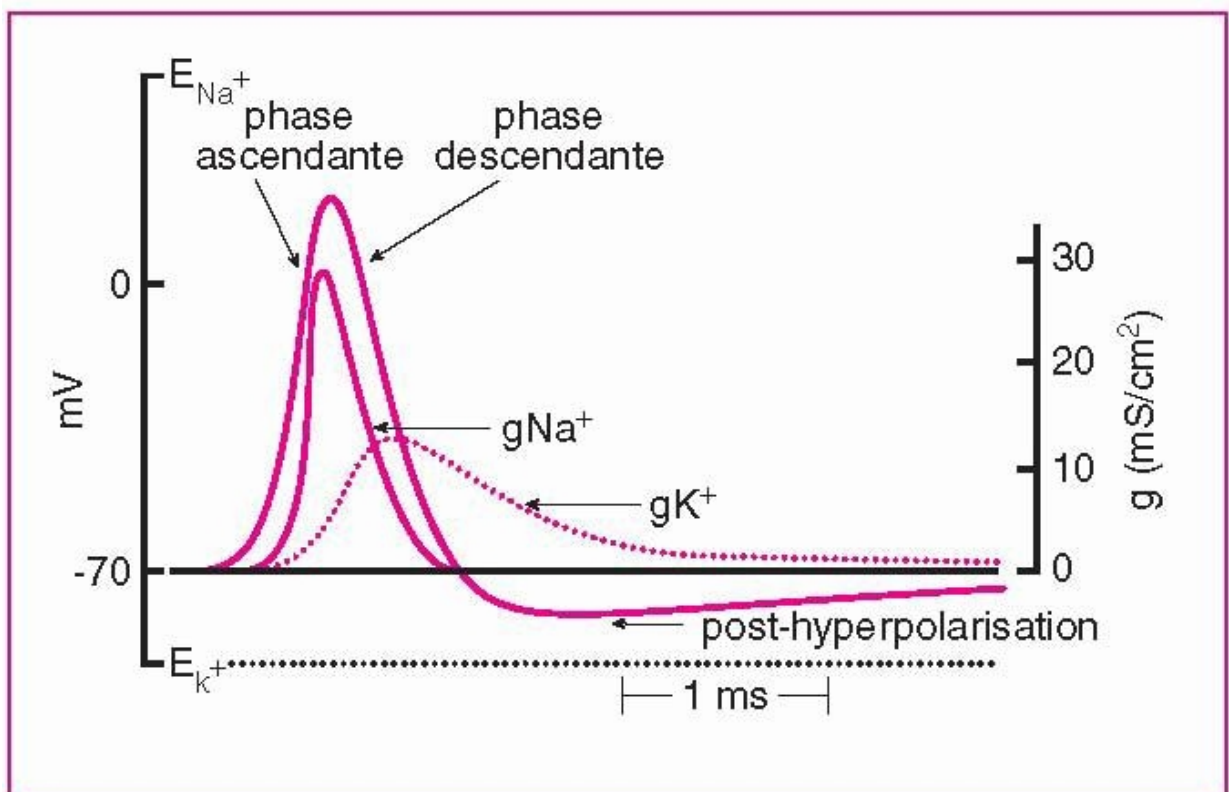


Figure 2.8 Potentiel d'action, forme et voltage. Superposition des variations respectives de conductance (mS/cm^2 : milliSiemens/ cm^2) au Na^+ (g_{Na}) et au K^+

(gK⁺) pendant le déroulement du potentiel d'action (d'après Hodgkin et Huxley).

L'initiation du potentiel de pointe, lorsque la réponse locale (ou le prépotentiel) est efficace (*liminaire*), relève de l'activation d'un nombre suffisant de canaux Na⁺ voltagedépendants.

Le canal Na⁺ est un canal dont l'équilibre entre les états d'ouverture et de fermeture est influencé par le potentiel membranaire. Ces canaux s'ouvrent et se ferment de façon aléatoire mais, au repos, la probabilité qu'ils soient ouverts est très faible. La dépolarisation (excitation) de la membrane accroît la probabilité d'ouverture pour un canal. La stimulation seuil déclenche, à l'instant, l'ouverture d'un petit nombre de canaux Na⁺, mais l'entrée immédiate de Na⁺ (I_{Na⁺}), conditionnée par le fort gradient électrochimique, accroît la dépolarisation interne. Ce processus initial, via une *rétroaction positive*, génère un «événement explosif» et «auto-entretenu». La phase ascendante correspond à un fort courant sodique entrant (I_{Na⁺}) et à une inversion de la polarisation membranaire de repos. L'étude de la courbe de gNa⁺ indique que lorsque la conductance sodique cesse de croître le *spike* s'approche du point de retournement. Cela traduit une autre propriété des canaux Na⁺: *l'inactivation*.

Ainsi les canaux Na⁺ ont une cinétique conditionnée par *trois états* (*fermé, ouvert ou activé, inactivé*). Ces trois états se succèdent: en d'autres termes, la dépolarisation en augmentant la probabilité d'ouverture (activation) accroît, derechef, celle d'inactivation. Hodgkin et Huxley ont proposé, pour expliquer cette cinétique, un modèle de canal avec deux «clapets» ou «portillons». L'affinement de la connaissance de la structure des protéines-canaux Na⁺ (*polypeptide à quatre domaines formés chacun de six hélices a déterminant un pore central*) autorise une meilleure compréhension de ce phénomène. Lors de la repolarisation, l'inactivation est supprimée et le canal retrouve son état fermé de repos (voir Chapitre 1 «Physiologie de la membrane cellulaire»).

La phase descendante du potentiel de pointe est à la fois concomitante de la baisse progressive de gNa⁺ (et I_{Na⁺}) et surtout de l'augmentation de gK⁺ (et I_{K⁺}). Les canaux potassiques mis en jeu dans le PA sont également voltagedépendants. La dépolarisation accroît la probabilité de leur ouverture. Cependant leur activation est plus *lente* que celle des canaux Na⁺. La conductance au K⁺ ne commence à augmenter qu'à la culminance du *spike* mais elle demeure forte pendant toute la phase descendante. Le courant sortant potassique va ramener progressivement la membrane à son potentiel de repos, le dépassant même (*posthyperpolarisation*) pour se rapprocher de E_{K⁺}. Les canaux potassiques ne possèdent que *deux états* (ouverts ou fermés).

Quand un PA est initié, le suivant ne peut survenir qu'après une milliseconde (*période réfractaire absolue*). De surcroît, il est quelquefois difficile d'en obtenir un autre après cette période (*période réfractaire relative*).

Le PA, par le jeu de la réponse graduée (sommations possibles), de celui de I_{Na⁺} et I_{K⁺}, représente un signal fondamental dans la fonction neuronale. Grâce à lui se forment des messages en cohérence avec les informations afférentes des milieux extérieur et intérieur. Il s'agit de la fonction de *codage*. Ces messages

sont traités ou stockés par les centres appropriés qui édifient à leur tour, toujours avec des PA, d'autres trains signalétiques capables d'engendrer des programmes comportementaux adaptés ou d'élaborer des processus cognitifs ou mentaux.

Conduction de l'influx nerveux

Classiquement le potentiel d'action (PA) naît du *cône axonal* (segment initial) ou d'un point stimulé de l'axone, et «se propage» vers la terminaison axonale (*sens orthodromique*). Ce concept repose sur l'assimilation historique de la propagation de l'influx nerveux à une onde (*onde de dépolarisation*).

Cette vision très physique se complète aujourd'hui par une meilleure connaissance tant des mécanismes générant le potentiel de repos que de ceux sous-tendant le PA. Il faut encore insister sur l'importance de *la réponse locale (ou prépotentiel)* dans le déclenchement du PA. Cette réponse *électrotonique* varie avec l'intensité de la stimulation, atteint le seuil puis suit une *décroissance* avec le temps et la distance (Fig. 2.9). Cette propagation électronique *décrémentielle* est justement déterminante pour la *naissance* d'un nouveau PA en aval. Pendant le décours d'un PA donné, une partie du courant sodique entrant passe à l'intérieur de l'axone et induit un nouveau *potentiel local* intéressant un segment axonal jouxtant le *segment actif*, mais de position plus centrifuge. La réponse électrotonique ainsi produite est en *avance* sur le PA *en cours*. Cette réponse dépolarisante atteint le seuil et déclenche un nouveau PA. L'intensité du courant local dépolarisant est toujours supérieure (3,5 à 10 fois) à l'intensité seuil (*facteur de sécurité*).

Le profil exponentiel de la décroissance du potentiel local le long de l'axone rend compte des *différences* de conduction dans les fibres nerveuses (petit et gros calibre, amyélinique et myélinisée). La décroissance est caractérisée par une *constante d'espace*: λ . Elle correspond à la distance à laquelle la valeur maximale du voltage tombe à 37/100 (1/e) de sa valeur initiale. L'assimilation de l'axone à un cylindre amène à écrire:

Où r_m : résistance membranaire de chaque segment; r_i : résistance axiale interne; r_e : résistance axonale externe (négligeable).

Quand r_m est grande par rapport à r_i , λ est grande et la réponse locale décroît lentement à distance. Alternativement, si r_m est faible par rapport à r_i , λ est petite et la réponse locale décroît vite. Pour des fibres myélinisées de gros calibre, $\lambda = 1$ à 2 mm; au contraire, pour des fibres amyéliniques de petit calibre, $\lambda = 80$ à 100 μm .

Les potentiels d'action sont conduits dans la *direction centrifuge (orthodromique)* en accord avec la théorie de la *polarisation dynamique du neurone* de Ramon y Cajal. Toutefois, il faut garder à l'esprit que les courants locaux électrotoniques se propagent dans les *deux directions (ortho et antidromique)* à partir du point de stimulation. Le pouvoir «redresseur» du segment axonal actif (ou du cône axonal) est en rapport avec le fort courant potassique sortant (phase descendante) et, aussi, avec l'inactivation des

canaux sodiques (*période réfractaire*).

On distingue deux modalités de conduction respectives aux *fibres amyéliniques* et aux *fibres myélinisées*. Dans les *fibres amyéliniques*, de petit calibre chez les vertébrés, la conduction va se faire par le jeu des courants électrotoniques locaux. Ceux-ci établissent une *boucle de circulation* de proche en proche («circuits locaux» de Hermann, 1879). Dans ce type de fibres, λ est petite (rm faible par rapport à ri) et la capacitance relativement forte. La vitesse de conduction est *faible, inférieure à 1 ms^{-1}* . C'est le cas des fibres amyéliniques de type C chez les mammifères qui conduisent les messages nociceptifs. La situation de l'axone géant de calamar est particulière car, comme pour les nerfs d'autres mollusques (seiche, vers), intervient le facteur diamètre (vitesse de 100 à 200 ms^{-1}).

Les *fibres myélinisées* sont, la plupart du temps, de gros calibre et possèdent les deux qualités propres à une vitesse de conduction *rapide* (20 à 100 ms^{-1}): diamètre élevé et myéline. L'augmentation de diamètre influence ri à la baisse. L'association de rm élevée et de ri faible allonge λ et favorise la conduction. Par ailleurs, la myéline renforce encore rm et diminue la capacitance, ce qui facilite l'atteinte du seuil. La myéline enroulée autour de l'axone est périodiquement interrompue par les *nœuds de Ranvier*; les segments internodaux mesurent 1 mm et les nœuds $10\text{ }\mu\text{m}$. La réponse locale efficace, eu égard λ , gagne le nœud de Ranvier situé *en aval* du nœud siège du PA. La propagation se fait de *nœud en nœud de Ranvier* (*conduction saltatoire*, Erlanger et Blair, 1934). Les canaux sodiques sont *uniquement* localisés dans l'espace nodal. Il est logique que ce mode saltatoire (ou par «bonds») produise une vitesse de conduction rapide.

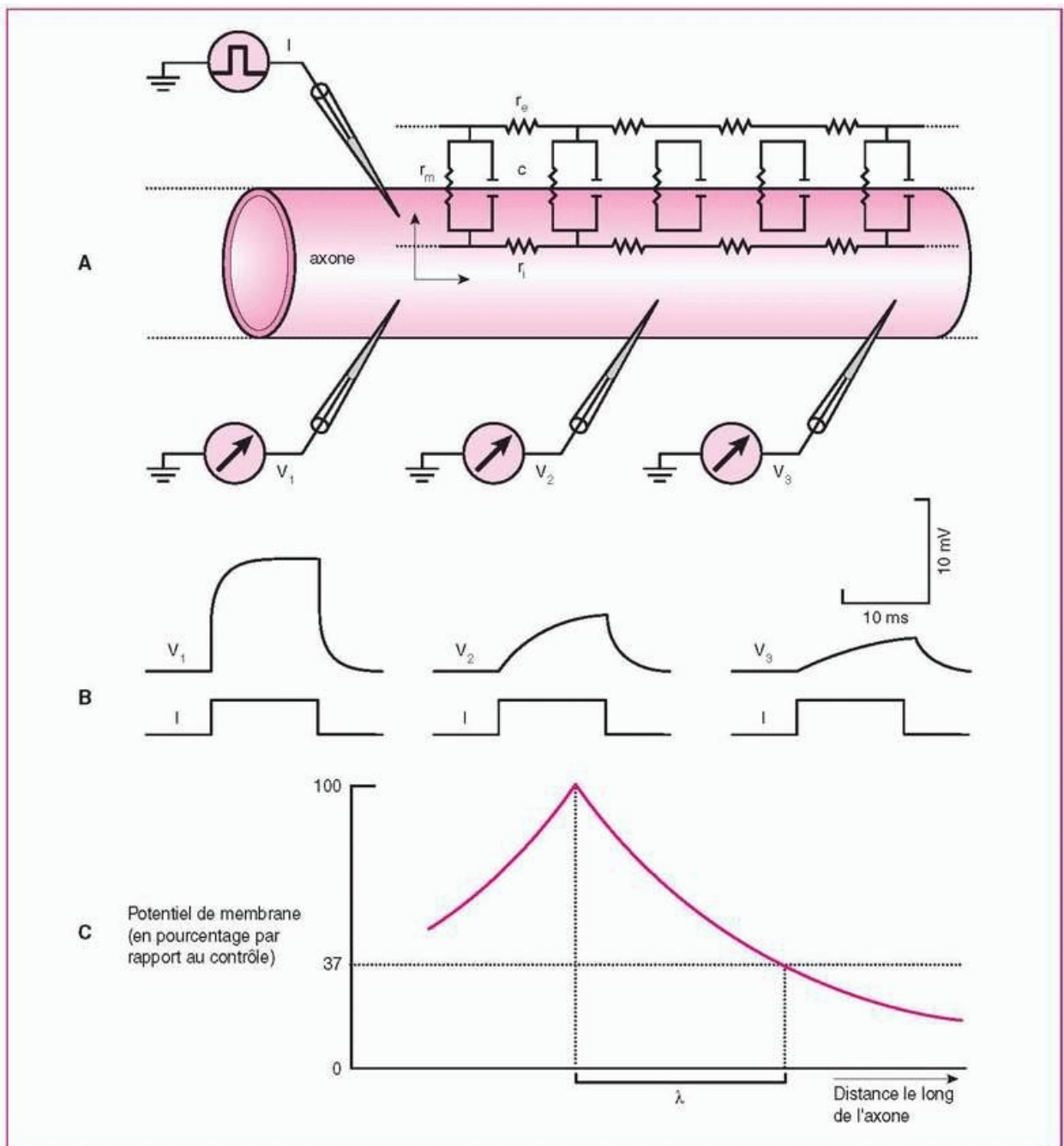


Figure 2.9 Décours des potentiels locaux le long d'un axone, assimilé à un cable cylindrique, à partir d'un point de stimulation. **A.** Montage expérimental avec le point d'injection du courant I et les sites d'enregistrement du potentiel membranaire (V_1 , V_2 , V_3). **B.** Réponses membranaires, le plateau de voltage diminue exponentiellement en fonction de la distance par rapport au site d'injection. **C.** La constante d'espace (λ) est la distance à laquelle la valeur plateau décroît à 37% ($1/e$) de sa valeur originale (emprunté à Sargent).

Finalement, l'étude du potentiel d'action et de sa conduction font ressortir combien la réponse locale ou électrotonique, phénomène lié aux propriétés passives de la membrane, est déterminante dans la genèse et la conduction de la signalétique nerveuse, musculaire et sécrétoire.

Noyaux, synapses et transmission des signaux

Le SNC est composé de substance blanche (les fibres nerveuses) et de substance grise (les zones contenant les corps cellulaires ou perikarya des neurones). La substance grise est organisée en ensembles plus ou moins bien individualisés, appelés *noyaux* (noyaux du thalamus, noyaux des nerfs crâniens, etc.) ou *aires* (cortex cérébral).

Au sein de ces noyaux, on rencontre deux catégories de neurones: les *neurones principaux* sont des neurones de projection dont l'axone rejoint un autre noyau et les *interneurones*, dont les projections restent localisées au sein du noyau. Habituellement les interneurones s'articulent avec des neurones principaux. La connexion entre deux neurones est appelée *synapse* (Fig. 2.10). Dans le SNC, les synapses sont généralement chimiques (voir *infra*). Ces connexions réalisent des *circuits ou réseaux neuronaux* capables d'opérations complexes de traitement de l'information (contrôle, régulation, modulation). L'information circule dans le SNC sous forme d'impulsions nerveuses, c'est-à-dire de potentiels d'action; elle est transformée en information chimique au niveau des synapses, via des *neuromédiateurs* (ou *neurotransmetteurs*). Chaque potentiel d'action n'est porteur que d'une fraction minime d'information et chaque opération implique de nombreux potentiels d'action. L'ensemble de ces potentiels crée un signal dont l'agencement temporo-spatial supporte une partie de l'information (codage).

La capacité de codage fait appel à des mécanismes simples. L'intensité d'un signal est codée grâce à deux modes de *sommation*. Dans la *sommation spatiale*, c'est le nombre de fibres nerveuses transmettant le signal qui augmente tandis que dans la *sommation temporelle*, l'augmentation porte sur le nombre de potentiels d'action par fibre.

Au total un noyau reçoit des connexions venant d'autres zones cérébrales (fibres afférentes). Ces fibres se ramifient à l'intérieur du noyau et établissent des synapses avec les neurones qui le constituent. Chaque neurone forme de nombreuses synapses avec des fibres afférentes, des interneurones et des collatérales récurrentes des axones.

Le déclenchement d'un potentiel d'action à l'intérieur d'un neurone ne se produit que lorsque la dépolarisation a atteint une valeur *seuil*. Lorsque cette dépolarisation est liminaire ou supraliminaire, le potentiel d'action est déclenché. L'action d'une seule synapse est insuffisante pour atteindre ce seuil. L'excitation ne sera obtenue que grâce à *l'action convergente* de plusieurs *synapses excitatrices*. Dans le cas contraire, l'action excitatrice restera infraliminaire. Cette action excitatrice infraliminaire conserve cependant un rôle facilitateur. Celui-ci favorise l'action excitatrice d'un autre groupe d'afférences en rapprochant le potentiel de membrane de la valeur seuil. Il existe, aussi, sur chaque neurone des *synapses inhibitrices* qui hyperpolarisent les cellules nerveuses. Un potentiel postsynaptique excitateur efficace ou liminaire est toujours la résultante d'une forme de «compétition» entre PPSE et PPSI.

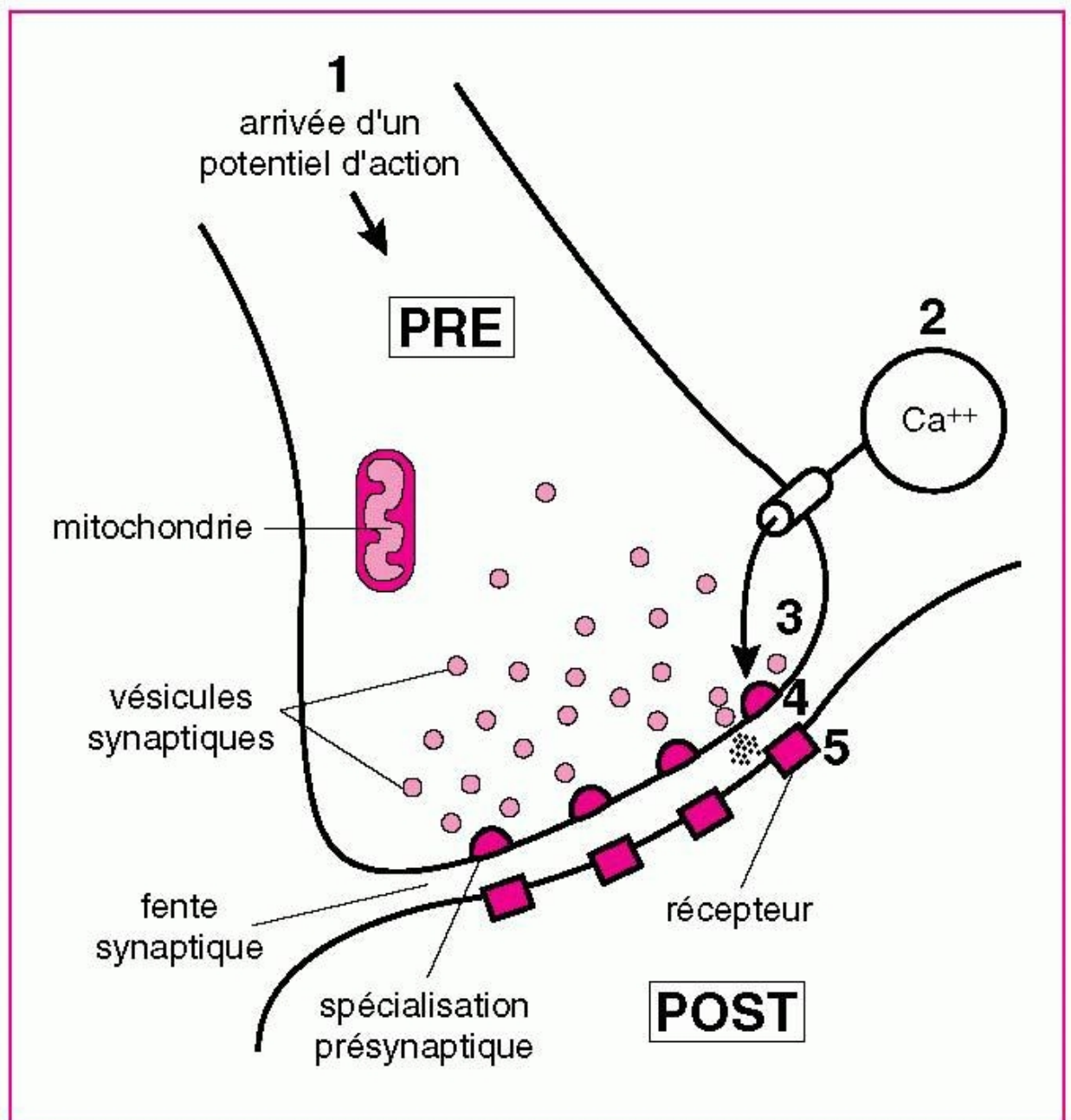


Figure 2.10 Organisation synaptique dans le système nerveux central. Cette synapse est constituée d'une terminaison axonale (partie présynaptique, «pré») et de la membrane d'un neurone postsynaptique («post»); cette dernière est soit celle d'un dendrite soit celle du corps cellulaire. La partie présynaptique contient des mitochondries, des vésicules synaptiques, des spécialisations membranaires. La partie postsynaptique contient des protéines transmembranaires qui sont les récepteurs des neurotransmetteurs.

L'arrivée d'un potentiel d'action (1) dépolarise la terminaison présynaptique, et entraîne l'entrée d'ions calcium (Ca^{++}) par des canaux voltage-dépendants (2). L'augmentation de la concentration en ions calcium déclenche la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane au niveau de «zones actives» (3), puis la libération du neurotransmetteur (4), enfin la fixation de ce dernier sur le récepteur postsynaptique (5).

La stimulation des fibres afférentes d'un noyau (*signal d'entrée*) entraîne souvent l'excitation d'un nombre beaucoup plus grand de fibres efférentes de ce noyau (*signal de sortie*). Ce phénomène correspond à une véritable *divergence*. Cette divergence s'opère à l'intérieur d'une voie unique. Par exemple, la stimulation d'une fibre du faisceau pyramidal est capable d'entraîner l'excitation de plusieurs motoneurones au niveau de la moelle épinière. La divergence concerne également des neurones qui envoient des projections simultanées sur plusieurs noyaux, grâce à une «collatéralisation» de leurs axones.

À l'opposé, un même neurone reçoit des informations de plusieurs sources, des fibres afférentes d'origines différentes convergent vers lui. Cette *convergence* s'avère souvent la règle. Un bon exemple de convergence, à partir de multiples sources, est fourni par les motoneurones spinaux qui reçoivent des fibres tant d'origine périphérique que du faisceau pyramidal et des faisceaux descendants issus du tronc cérébral.

Les mécanismes de convergence et de divergence jouent un rôle déterminant dans les propriétés transmissionnelles dans les voies du SNC. Le degré d'excitation des groupes neuronaux intervient également: selon ce degré, la transmission est facilitée ou déprimée. Le degré de facilitation est régulé dans de nombreux noyaux par des afférences d'origine corticale.

Un des mécanismes maintenant la *fidélité du signal* dans les voies sensorielles est l'*inhibition latérale*. Les fibres d'une voie donnent des branches collatérales qui stimulent des neurones inhibiteurs. Ceux-ci inhibent alors l'activité des neurones qui ne sont que faiblement excités par le stimulus. Il en résulte une *augmentation du contraste* car seules les fibres fortement excitées par le stimulus maintiennent leur activité. Outre l'augmentation du contraste, ces mécanismes renforcent la fidélité de transmission du signal *au travers* des voies du SNC.

La prolongation et l'entretien de l'activité neuronale reposent sur le phénomène des *post-décharges*. Il est mis en jeu de plusieurs façons. Le cas le plus simple correspond à la libération d'un neurotransmetteur excitateur à longue action. Dans une autre situation, l'origine relève de la convergence de plusieurs sources sur un même neurone: chaque source délivre son influence excitatrice avec un délai variable et cette *cascade* induit une excitation prolongée. Enfin, l'activité neuronale est susceptible d'être prolongée, ou même «auto-entretendue», par ce que l'on appelle des circuits réverbérants. Dans sa forme la plus élémentaire, un tel circuit est composé d'un neurone qui envoie une *collatérale axonale récurrente excitatrice* sur son propre corps cellulaire. De cette manière, l'émission d'un potentiel d'action excite le neurone lui-même par sa collatérale récurrente, et déclenche de façon subséquente et successive l'émission d'un deuxième puis d'un troisième potentiel d'action. Cette modalité est physiologique telle dans la potentialisation (mémoire) mais peut devenir pathologique (épilepsie, tremblement).

Cellules gliales

Les *cellules gliales* sont infiniment plus nombreuses que les neurones. Plusieurs

types de cellules gliales sont présents: les *astrocytes*, les *oligodendrocytes*, les *cellules de Schwann* (dans le système nerveux périphérique) et les *cellules microgliales* (non traitées ici).

Les cellules gliales du système nerveux central possèdent un potentiel membranaire *plus négatif* que celui des neurones (-80 à -90 mV contre -60 à -70 mV). Elles ne sont pas excitables par le courant électrique et elles ne génèrent pas de potentiel d'action. Leur potentiel membranaire dépend exclusivement des ions potassium. Sa valeur se situe donc au voisinage du potentiel d'équilibre de ces ions (E_{K^+}). Il existe entre les cellules gliales des jonctions intercellulaires particulières (*gap junctions*) autorisant un couplage électrotonique entre cellules voisines et des échanges ioniques.

Les fonctions des cellules gliales sont nombreuses. Elles possèdent un rôle *trophique* pour les neurones. Ce rôle a plusieurs facettes: les astrocytes, ou plutôt leurs prolongements, sont en contact d'une part avec les capillaires sanguins (*piéd vasculaire*) et le liquide céphalorachidien et, d'autre part, avec les neurones autour desquels ils envoient leurs prolongements. Les neurones sont véritablement enveloppés par les prolongements astrocytaires. Les cellules gliales sont un intermédiaire obligé pour le transit de nombreuses molécules, de gaz dissous, etc. Cette fonction nutritive n'est pas indispensable puisque les neurones survivent en culture sans environnement glial. Les cellules gliales sécrètent certaines molécules de type *NGF* (*nerve growth factor*). La présence de filaments gliaux dans les astrocytes assure un rôle de support mécanique du tissu nerveux. Ainsi les cellules gliales ont un rôle *trophique*, *métabolique* et *mécanique*.

Les cellules gliales (les astrocytes en particulier) jouent un rôle important dans le *développement du système nerveux*. Elles guident la migration des *neuroblastes* au cours du développement embryonnaire. Au niveau du cortex, les astrocytes établissent des prolongements radiaires entre les faces interne et externe du cortex, le long desquels migrent les neurones. Ces prolongements, entourés des neurones en migration, réalisent un cylindre cortical qui préfigure la *colonne corticale*, module de base de l'organisation du cortex.

Les cellules gliales interviennent dans la *réponse du système nerveux aux lésions, aux infections, aux affections dégénératives*. Contrairement aux neurones, elles ont conservé la capacité de se diviser. Les altérations du système nerveux entraînant une mort neuronale irréversible (*apoptose, nécrose*) sont souvent concomitantes d'une prolifération gliale. Cette prolifération s'observe aussi à la suite de lésions nerveuses périphériques, sous la forme d'une activité accrue des cellules de Schwann et contribue à la réponse axonale.

Les cellules gliales participent à d'autres fonctions du neurone: les oligodendrocytes (dans le système nerveux central) et les cellules de Schwann (dans le système nerveux périphérique) entourent les axones. Ils s'enroulent de façon *périodique* sur certains d'entre eux pour constituer une gaine lipidique discontinue, la *gaine de myéline*. Cette gaine *isole* l'axone électriquement sauf au niveau des nœuds de Ranvier où elle s'interrompt. Certaines «interactions électriques» existent entre les neurones et la glie. En effet, l'activité

neuronale libère du potassium dans l'espace extracellulaire. Cette augmentation de la concentration de potassium dépolarise les cellules gliales et induit *des variations lentes de potentiel dans le tissu nerveux*. Inversement, l'activité des cellules gliales peut affecter la polarisation neuronale en «tamponnant» les variations de la concentration extracellulaire de potassium. De cette manière, les cellules gliales participent aux variations lentes de l'activité électrique cérébrale. Les astrocytes sont également capables de *capturer* certains neurotransmetteurs dans le milieu extracellulaire (en particulier des acides aminés).

Liquide céphalorachidien et barrière sang-cerveau

Le liquide céphalorachidien (LCR) est un liquide de composition particulière qui circule *dans et autour* du système nerveux. Il est produit *à l'intérieur des ventricules cérébraux par les plexus choroïdes*, circule dans ces ventricules, puis gagne la périphérie du cerveau où il est réabsorbé au niveau des *villosités arachnoïdiennes*. La circulation du LCR se fait dans deux compartiments: le premier correspond aux *ventricules cérébraux*, à *l'aqueduc de Sylvius* et au *canal de l'épendyme*, le second à l'espace situé entre l'arachnoïde et la pie-mère (*espace sous-arach-noïdien*, constitué principalement par les «citernes»). Le LCR passe du compartiment ventriculaire vers le compartiment sous-arachnoïdien par des orifices situés dans le toit du IV^e ventricule (*trous de Magendie et de Lushka*).

L'essentiel du LCR est produit par les plexus choroïdes. Ceux-ci sont constitués d'un réseau capillaire bordé par un épithélium (les cellules choroïdiennes «exocrines», qui sécrètent le LCR). Les capacités sécrétoires des plexus choroïdes sont bidirectionnelles, ce qui permet tant la sécrétion du LCR que le transport de substances du cerveau vers le sang. Le LCR est réabsorbé au niveau des *granulations de Paccioni* et des *villosités arachnoïdiennes*, présentes principalement au niveau des grosses veines (sinus longitudinal supérieur). À ce niveau, le flux du LCR est unidirectionnel.

Le volume du LCR est d'environ 35 ml dans les ventricules et de 100 ml dans les espaces sous-arachnoïdiens. Sa production est continue, mais s'adapte au volume sanguin et au volume du tissu cérébral. Son renouvellement (*turnover*) est rapide (0,35 ml/minute, soit un renouvellement au rythme de quatre fois par jour).

L'espace interstitiel (extracellulaire) du système nerveux est en continuité avec le LCR. La composition de ce dernier est un reflet de celle de l'espace extracellulaire qui environne les neurones. Sa stabilité est essentielle pour le bon fonctionnement du tissu nerveux. Le LCR joue également un rôle de «tampon» dans les échanges sang-cerveau. Il permet *l'élimination* de substances dangereuses pour le fonctionnement cérébral, et la *diffusion* de certaines substances hormonales vers leurs sites d'action. Enfin il intervient dans *la protection mécanique* du tissu cérébral en cas de choc («coup et contre-coup»).

La composition ionique du LCR est voisine, mais non identique, à celle du plasma. C'est un liquide clair, dépourvu d'éléments cellulaires, pauvre en

protéines. Ses concentrations en glucose, potassium, calcium et bicarbonates sont plus basses que celles du plasma, tandis que celle de chlore est plus élevée. Le pH du LCR est plus acide. Cependant, malgré ces différences, le LCR est isotonique au sang.

Dans des circonstances normales, le LCR ne contient pratiquement pas de globules rouges ou blancs (moins de 3 par mm³). Leur présence est pathologique, et témoigne d'une *hémorragie*, d'une *infection bactérienne ou virale*. Le contenu en protéines augmente dans de nombreuses pathologies. On voit, par exemple, apparaître des bandes oligoclonales de gammaglobulines dans le LCR dans la *sclérose en plaques*. La concentration de glucose *diminue* dans les infections du système nerveux (*méningite à méningocoques*).

La pression normale du LCR est de 65 à 195 mm d'eau. Elle augmente dans de nombreux processus pathologiques. Ces variations de pression ont des conséquences dramatiques, car le cerveau est contenu dans une enveloppe rigide et la pression de perfusion sanguine est égale à la pression artérielle diminuée de la pression intracrânienne. Une augmentation brutale de la pression intracrânienne non compensée compromet la perfusion sanguine du cerveau. Cette pression varie selon la position et l'activité du sujet. La compression des jugulaires ou de l'abdomen, en augmentant la pression veineuse, augmente la pression du LCR.

Le système nerveux est isolé du reste de l'organisme par une barrière très efficace, quasiment étanche, qui sépare le sang du liquide céphalorachidien (LCR) et le sang du tissu nerveux. Cette *barrière sang-LCR (barrière hémoméningée)* est le fait des plexus choroïdes. Ceux-ci assurent la sécrétion de l'eau qui constitue le LCR et contrôlent la concentration des ions. En plus des échanges d'ions, il existe des *systèmes de transport actif* pour d'autres substances. Ces transports s'effectuent en général dans le sens sang-LCR. Ils portent sur des aminoacides, des vitamines, etc. Ils permettent de créer des différences de concentration entre sang et LCR pour certaines substances, et protègent le LCR contre les fluctuations de ces substances dans le sang. Enfin, les plexus choroïdes sécrètent certaines protéines pour lesquelles la concentration dans le LCR est supérieure à celle du plasma. Par ailleurs, ils sont imperméables aux protéines plasmatiques, ce qui en explique la faible concentration dans le LCR.

La *barrière sang-cerveau ou barrière hémato-encéphalique (BHE)* sépare les vaisseaux sanguins de l'espace extracellulaire du tissu nerveux. Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux diffèrent de celles du reste de l'organisme. Elles sont liées par des jonctions serrées ayant une résistance électrique très élevée qui empêche la diffusion de molécules, même de petites tailles comme les ions. La BHE se constitue très tôt au cours du développement embryonnaire. Cependant, toutes les parties du cerveau ne sont pas protégées par la BHE. Il n'y en a pas au niveau de l'hypophyse postérieure, de l'éminence médiane, de l'hypothalamus ou des organes circumventriculaires (area postrema, organe subfornical, organe sous-commissural, organe vasculaire de la lame terminale). Cette absence de BHE répond à plusieurs nécessités: la

neurosécrétion (par l'hypophyse postérieure), la *chémoréception* (par l'organe subfornical). Ces régions sont séparées du reste du cerveau par des cellules épendymaires spécialisées, les tanocytes, unies par des jonctions serrées. La barrière hémato-encéphalique est imperméable à un grand nombre de molécules.

La BHE protège le cerveau contre les variations de la concentration d'ions et de neurotransmetteurs ou de neurohormones dans le sang. Seules les molécules très lipophiles la franchissent. Certaines molécules le font grâce à des systèmes de transport. C'est le cas du glucose ou des aminoacides, pour lesquels il existe trois systèmes de transport différents.

Le passage du glucose, substrat énergétique fondamental de la cellule nerveuse, est très sélectif puisque seul le D-glucose intervient dans le besoin métabolique. Les neurones «carburent» au D-glucose. Dans des conditions normales, le débit de glucose entrant est supérieur à la demande métabolique, mais la situation s'inverse si la glycémie est basse. Il peut en résulter *un coma hypoglycémique*.

Le passage des *acides aminés indispensables* pour la synthèse protéique dans le système nerveux est assuré par des transporteurs. Ceux-ci sont différents selon que l'acide aminé est neutre ou basique. La pénétration d'un acide aminé donné dépend de sa concentration plasmatique par rapport à celle des autres acides aminés du même groupe. Cette situation a des conséquences sur la synthèse de diverses molécules, comme les neurotransmetteurs. Ainsi, l'augmentation de l'apport alimentaire en *tryptophane* facilite la synthèse de *la sérotonine*, dont il est le précurseur.

Pour traiter les infections du système nerveux (*méningites*) il est nécessaire de recourir à des médicaments liposolubles capables d'atteindre le cerveau. De même, les médicaments psychotropes (comme les *anxiolytiques* de la famille du *diazépam*) sont liposolubles et rejoignent leurs cibles, c'est-à-dire les récepteurs du système nerveux central. La liposolubilité de substances (tels alcool ou héroïne) explique les problèmes de *dépendance*. L'alcool passe très rapidement dans le système nerveux central après son absorption *per os*.

Le volume du cerveau augmente en cas d'*oedème*, et entraîne des phénomènes d'«engorgement» du tissu cérébral (par exemple la face interne du lobe temporal dans le foramen ovale de Paccioni ou les amygdales cérébelleuses dans le trou occipital). Dès lors la vie du patient est rapidement mise en jeu. Il existe plusieurs types d'oedèmes: *vasogénique* (en cas de traumatisme crânien), *cytotoxique* (en cas d'hypoxie par arrêt cardiaque), ou *interstitiel* (par augmentation du contenu en eau dans la substance blanche au cours d'une hydrocéphalie obstructive).

La BHE devient anormalement perméable dans diverses circonstances pathologiques: les tumeurs cérébrales, les méningites bactériennes, la sclérose en plaques, l'encéphalite du Sida, les accidents vasculaires cérébraux et, d'une manière générale, l'oedème cérébral.

Les hydrocéphalies ont plusieurs causes: hypersécrétion, défaut d'absorption ou

obstruction sur les voies d'écoulement du LCR. Les tumeurs des plexus choroïdiens s'accompagnent d'un excès de production du LCR. Un défaut de résorption se rencontre souvent à la suite de méningites ou d'hémorragies méningées. Ce mécanisme engendre parfois un tableau d'hydrocéphalie «à pression normale», ou hydrocéphalie chronique de l'adulte avec, au plan clinique, un tableau de démence. Enfin les circuits du LCR peuvent être obstrués par différentes lésions, en particulier, la sténose de l'aqueduc de Sylvius. Cette sténose est secondaire soit à une tumeur du cervelet chez l'enfant ou l'adulte, soit à une malformation ou une gliose réactionnelle chez l'enfant. On pallie certaines de ces hydrocéphalies par une dérivation du LCR à l'aide d'une valve.

Réponse aux lésions et plasticité du système nerveux

Longtemps le SNC fut considéré comme *structuré et câblé* de façon définitive. Le fait que les cellules nerveuses adultes soient incapables de se diviser, renforçait cette conception. De plus en plus d'arguments se font jour pour penser que la structure du SNC n'est pas figée; au contraire, des mécanismes autorisent sa modification et son adaptation. On appelle cette capacité: *plasticité*. Ce terme recouvre des phénomènes fort différents, par leur déroulement temporel, par leur nature micro ou macroscopique, etc. Trois exemples illustreront les «capacités plastiques» du SNC: *la réponse neuronale aux lésions, le rôle des facteurs neurotrophiques et la plasticité à l'échelle synaptique (potentialisation à long terme)*.

Réponse neuronale aux lésions

La section d'un axone entraîne une réaction originale au niveau du corps cellulaire. Celui-ci cherche à «réparer», et pour cela, augmente la synthèse protéique. Il en résulte des modifications des ribosomes, qui sont moins bien colorés par la réaction de Nissl. Le corps cellulaire enfle et devient plus rond: c'est le processus de *chromatolyse*. Simultanément, la partie de l'axone, distale par rapport à la section, meurt: axone et terminaisons synaptiques disparaissent. Si l'axone est myélinisé, la gaine de myéline se fragmente et est phagocytée. C'est *la dégénérescence wallérienne*. Si l'axone est coupé à proximité immédiate du corps cellulaire, ce dernier peut mourir (*dégénérescence rétrograde*). La section de l'axone a aussi des conséquences plus éloignées: les neurones postsynaptiques dégénèrent surtout s'ils recevaient de nombreuses afférences du neurone présynaptique lésé (*dégénérescence transsynaptique*). Après section de l'axone, le neurone tente une reconstitution. À cet effet, il développe un bourgeon (*sprouting*) qui prend la forme d'un cône de croissance. Toutefois, dans le SNC, la croissance de ces cônes reste très limitée. Les causes de cette incapacité des axones centraux à repousser sont encore mal comprises: s'agit-il d'un défaut de guidage des cônes de croissance par les oligodendrocytes, ou de l'absence de signaux chimiques appropriés? Autant de réponses qui seront déterminantes dans les progrès en matière de traitement des lésions du SNC.

La situation est extrêmement différente dans le système nerveux périphérique où, au contraire, après section (ou écrasement) d'un nerf, les axones dégénèrent dans un premier temps puis repoussent. La dégénérescence nerveuse se fait d'abord vers l'extrémité distale (*dégénérescence wallérienne*)

puis vers le segment proximal, jusqu'au corps cellulaire qui peut, aussi, dégénérer et mourir (*dégénérescence rétrograde*). Si le neurone survit, l'axone repousse progressivement et retrouve, dans le meilleur des cas, sa «route» au travers de la gaine du nerf, le long des cellules de Schwann, vers la cible qu'il innervait auparavant. Une réinnervation nerveuse est donc possible après section ou écrasement d'un nerf. Cependant, les deux bouts doivent être placés en face l'un de l'autre, pour guider la repousse vers le bon endroit. Cette repousse est très lente et prend des semaines ou des mois. Elle se fait à la vitesse de 1 mm/jour environ.

Facteurs neurotrophiques

Les neurones, pour survivre, ont besoin de substances spécifiques, souvent des protéines, que l'on appelle *substances neurotrophiques*. L'action de ces facteurs se manifeste de nombreuses manières. Ils influencent la structure même du neurone (taille du corps cellulaire ou de ses prolongements) ou son métabolisme (expression de tel ou tel gène) ou conditionnent l'existence même de la cellule. La privation en facteur trophique entraîne la mort neuronale. Ces facteurs trophiques ont d'abord été isolés dans le système nerveux végétatif (système orthosympathique par Levi Montalcini) puis le système nerveux périphérique (jonction neuromusculaire) enfin dans le SNC.

Divers facteurs trophiques sont actuellement isolés à partir de cultures cellulaires ou d'extraits d'organes. Chaque facteur agit sur des populations neuronales déterminées, à des moments différents du développement du système nerveux et même à l'âge adulte. Des greffons de cellules implantés dans le péritoine sont colonisés par des fibres sensorielles et des fibres sympathiques, mais pas par des fibres motrices. Cet effet trophique est aussi observé *in vitro*, et on démontre que le contact entre le greffon et les cellules sensorielles n'est pas nécessaire. L'effet est lié à une substance diffusible, identifiée, dans ce cas précis, à une protéine, le *nerve growth factor (NGF)*. Inversement, des anticorps anti-NGF sont capables de détruire l'innervation sympathique. Il y a donc production de NGF endogène dans les conditions normales au cours de la vie. Le facteur trophique assure la survie de populations neuronales spécifiques ainsi que leur différenciation et la stabilisation des connexions neuronales.

Le NGF est une protéine de poids moléculaire de 26 500 Da, constituée de deux monomères. Chaque monomère provient d'un précurseur. La concentration de NGF dans les tissus sécrétant est très faible (nanogramme par gramme de tissu). Dans le système nerveux central, ce sont essentiellement les neurones cholinergiques qui sont sensibles au NGF.

L'ARNm, qui code pour le précurseur du NGF, et le NGF lui-même sont concentrés dans des structures qui reçoivent une innervation cholinergique, comme le cortex cérébral et l'hippocampe. À partir de ces sites de synthèse, le NGF est transporté de façon rétrograde dans les axones, vers les corps cellulaires sensibles à son action. Ce mécanisme réclame que le NGF soit capté par les membranes des terminaisons axonales des cellules sensibles, c'est-à-dire les cellules cholinergiques.

Les cellules sensibles au NGF portent des récepteurs à haute ou basse affinité. Le récepteur à basse affinité est appelé *p75* et sa fonction biologique est mal connue. Le récepteur à haute affinité appartient à la famille des récepteurs *tyrosine-kinases*: c'est le récepteur *trk-A*. L'interaction entre le NGF et le récepteur met en jeu des mécanismes de transduction qui sont encore mal précisés. Les effets biologiques du NGF sont multiples: effets sur des courants ioniques, sur le métabolisme des phospho-inositides, sur l'expression d'enzymes synthétisant des neurotransmetteurs, etc. À plus long terme, le NGF active des protooncogènes et entraîne des modifications morphologiques du neurone (taille du corps cellulaire, croissance neuritique, etc.). Les facteurs trophiques contribuent à la survie neuronale.

L'influence des facteurs trophiques sur la survie neuronale varie au cours du développement. La sensibilité au facteur trophique est susceptible de disparaître chez l'individu adulte. Au cours du développement embryonnaire du système nerveux, une partie des neurones disparaît par la mort neuronale programmée (*apoptose*). L'absence d'accès à une source de facteur neurotrophique appropriée est une des causes de l'*apoptose*.

Dans le système nerveux central, le NGF provient des neurones, mais les astrocytes pourraient en produire après une lésion. Les effets du NGF sont modulés par de nombreuses substances: *ciliary neurotrophic factor*, *laminine*, *insulin-like growth factor II*, etc. La synthèse du NGF est activée par des substances circulant dans le sang. Cela explique la stimulation de sa synthèse après lésion. De même, *l'interleukine I*, sécrétée par les macrophages, stimule sa synthèse alors que les agents anti-inflammatoires l'inhibent.

D'autres molécules neurotrophiques sont décrites dans le système nerveux. Le NGF est le chef de file d'une famille de molécules appelées *neurotrophines*, parmi lesquelles figurent le BDNF, la NT3 et la NT4. D'autres protéines neurotrophiques, n'appartenant pas à cette famille, existent aussi: CNTF, GDNF, etc. Des recherches très actives sont menées pour savoir si ces molécules auront des retombées en thérapeutique.

Potentialisation à long terme: un modèle cellulaire de la mémoire

La *mémoire* est l'un des meilleurs exemples de plasticité dans le SNC. Le maintien d'une information de façon prolongée exige des modifications *persistantes* dans les neurones. Portent-elles sur les membranes lipidiques, la synthèse protéique, les récepteurs, ou la libération des neurotransmetteurs ?

Les chercheurs sont mobilisés, depuis longtemps, pour mettre en évidence ces modifications persistantes et concomitantes de la formation de la trace mnésique. Beaucoup de tentatives ont échoué. En centrant la démarche sur la *formation hippocampique*, structure dont la lésion crée de l'amnésie, on a relevé pour partie le défi. Ce choix est d'autant plus fondé que *l'architecture synaptique* de l'hippocampe suscite que l'on y développe des *stratégies de stimulation* (Fig. 2.11A). Cette conjonction clinique anatomique et physiologique a engendré la «potentialisation à long terme» (PLT), premier «modèle cellulaire» de la mémoire (Bliss et Lomo, 1973).

La PLT correspond à une facilitation durable du fonctionnement synaptique dans *le réseau hippocampique*. Elle s'observe au niveau de la synapse glutamatergique formée entre la collatérale de la cellule pyramidale CA3 (collatérale de Schaffer) et les dendrites de la cellule pyramidale CA1, dont l'axone est la voie de sortie de l'hippocampe (alveus et fimbria). La stimulation est appliquée sur la collatérale, l'enregistrement réalisé dans CA1. Après une *stimulation tétanique* (100 Hz, 1 s), un choc simple induit un net accroissement de la réponse postsynaptique (PPSE) en CA1 (Fig. 2.11B). Ce nouvel état (PLT) dure plusieurs heures voire plusieurs jours. La PLT traduit une *augmentation* d'efficacité de la synapse et *non* de l'excitabilité neuronale per se.

Les mécanismes «intimes» de la PLT restent source de débat. S'agit-il de changements présynaptiques, telle une augmentation de la libération du neurotransmetteur (glutamate) ou, au contraire, postsynaptiques (entrée de calcium, intervention de seconds messagers comme les protéines-kinases ou le NO et/ou mise en place de nouveaux récepteurs amplifiant la réponse synaptique). Quelle qu'en soit l'explication, la PLT montre que l'efficacité de la transmission synaptique n'est pas fixée une fois pour toute. Elle est variable et augmente dans certaines circonstances.

La PLT traduit la variabilité de l'efficacité ou *du poids synaptique*. Cette forme de flexibilité joue sûrement un rôle majeur dans la facilitation, voire la création de voies dans le SNC. Ainsi naissent des réseaux neuronaux conservant la trace mnésique après un apprentissage cognitif ou moteur. Mais il faut garder prudence car la PLT est mise en évidence dans des conditions expérimentales. Cependant, en situation physiologique, une stimulation *appuyée ou répétée* n'est pas sans analogie avec la PLT. Les voies facilitées de la sorte devraient exprimer en retour un *fonctionnement privilégié et durable*.

Retour au début

TRANSMISSIONS SYNAPTIQUE ET SYSTÈME DE NEUROTRANSMETTEURS

Les neurones possèdent une activité électrique complexe, et sont capables de donner naissance à des potentiels d'action qui se propagent. Toutefois, cette activité électrique devient inutile si elle ne se transmet pas de neurone à neurone. Il existe donc des zones de communication entre les neurones. Ces zones sont appelées *les synapses* (du grec συναντω: *j'adhère*; Sherrington). Les synapses sont des parties de la membrane neuronale par lesquelles deux neurones entrent en contact et échangent des informations, en général sous forme chimique, plus rarement électrique.

Un neurone «moyen» établit des contacts avec d'autres neurones par au moins *1 000 synapses chimiques*, et reçoit sans doute un nombre encore plus grand de synapses provenant d'autres neurones. Ces synapses chimiques sont une particularité des neurones. Les cellules gliales n'en possèdent pas. Le nombre de synapses présentes dans notre cerveau est énorme: de l'ordre de 10^{15} , si l'on admet que notre cerveau contient environ 10^{12} neurones!

Le concept de *transmission synaptique* a longtemps été l'objet de débats. La nature chimique ou électrique de cette transmission a été vivement

controversée. En fait, il existe à la fois des *synapses électriques* et des *synapses chimiques* (via un *médiateur* ou *neurotransmetteur*), mais dans le système nerveux central des mammifères, c'est la synapse chimique qui assure l'essentiel de la transmission.

La transmission par les synapses est assurée par la libération de substances appelées *neurotransmetteurs*. La transmission synaptique ne se produit pas sur l'ensemble de la membrane neuronale ni même sur l'ensemble des zones par lesquelles les neurones sont en contact. Elle ne s'opère que par l'intermédiaire de la zone synaptique, région spécialisée de la membrane. Au niveau des synapses chimiques, les neurones sont séparés par un espace, la *fente synaptique*, large de 30 à 50 nm. Des spécialisations membranaires sont présentes de part et d'autre de cette fente, généralement sous forme d'un épaissement de la membrane. En amont de la synapse, sur la face présynaptique, de nombreuses vésicules, dites *vésicules synaptiques*, contiennent le ou les neurotransmetteurs.

La transmission de l'information dans la synapse chimique est *unidirectionnelle*: elle va de la partie *présynaptique* (en général une terminaison axonale d'un neurone dit présynaptique) vers la partie *postsynaptique* (une dendrite ou le corps cellulaire du neurone postsynaptique). Cette transmission est déclenchée lorsqu'un potentiel d'action arrive à la terminaison présynaptique et la dépolarise. Cette dépolarisation induit une entrée d'ions *calcium*, qui, elle-même, produit essentiellement par *exocytose* la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique. Celui-ci modifie alors les propriétés du neurone postsynaptique pour assurer le passage de l'information. Cette modification se fait dans le sens d'une excitation (*dépolarisation* pour la *synapse excitatrice*) ou dans le sens d'une inhibition (*hyperpolarisation* pour la *synapse inhibitrice*) de l'activité neuronale. L'action du neurotransmetteur s'effectue par l'intermédiaire de molécules protéiques spécialisées situées dans la membrane postsynaptique: les *récepteurs*.

Transmission synaptique au niveau de la jonction neuromusculaire

La synapse de la jonction neuromusculaire est l'une des mieux connues. Elle est souvent prise comme modèle (Fig. 2.12). L'axone des motoneurones médullaires se termine, au niveau des fibres musculaires, par une synapse chimique qui utilise l'*acétylcholine* (ACh) comme neurotransmetteur. Cette synapse est une région spécialisée de la membrane de la fibre musculaire. Elle est nommée la *plaque motrice*. La stimulation de l'axone moteur déclenche la libération de l'ACh qui se fixe sur les récepteurs membranaires de la fibre musculaire. Ce sont des *récepteurs nicotiniques*. L'interaction ACh-récepteurs se traduit par l'apparition dans la fibre musculaire d'un *potentiel de plaque motrice* (PPE). L'ACh a une durée d'action très brève (de l'ordre d'une *milliseconde*) car elle est détruite par l'enzyme *acétylcholinestérase* AChE mais également parce qu'elle diffuse rapidement hors de la fente synaptique.

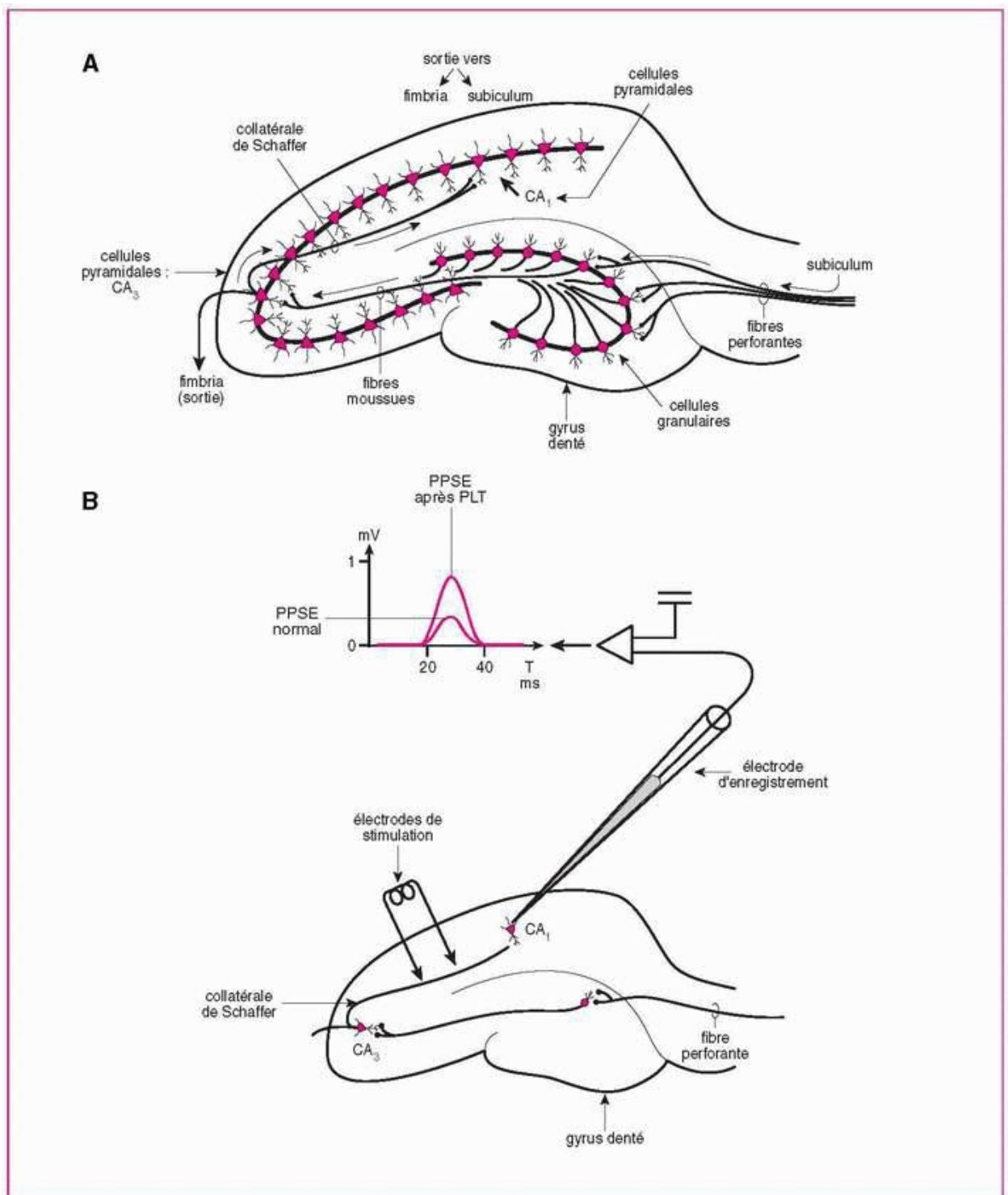


Figure 2.11 A. Organisation anatomofonctionnelle de l'hippocampe chez le rat. B. Mise en évidence de la potentialisation à long terme (PLT) dans le système CA₃-CA₁. Stimulation de la collatérale de Schaffer. Enregistrement dans CA₁. Le PPSE est de plus grande amplitude après la stimulation tétaïque (100 Hz, 1s).

Le potentiel déclenché par la stimulation de l'axone moteur est produit par une dépolarisation de la fibre musculaire. Il est conduit dans la fibre musculaire de manière électrotonique (réponse locale dont l'amplitude décroît d'autant plus que l'on s'éloigne de la plaque motrice), et déclenche un potentiel d'action dans la région de la membrane adjacente à la plaque motrice, puis la

contraction de la fibre musculaire. Ce potentiel est lié à un *courant entrant de charges positives* au niveau de la plaque motrice en rapport avec la fixation de l'ACh sur les récepteurs postsynaptiques situés sur la fibre musculaire.

Par son action sur le récepteur nicotinique, l'ACh augmente la perméabilité de la membrane postsynaptique aux *cations*. Le récepteur nicotinique est en fait lui-même une partie de la structure *protéine-canal* au travers de laquelle transitent les ions. La perméabilité de ce canal est modulée par le récepteur nicotinique. L'interaction ACh-récepteur augmente la perméabilité, pendant 1 ms environ, aux ions Na^+ , K^+ , Ca^{++} . Ces canaux, dans des conditions normales, ne sont perméables qu'aux ions Na^+ car, d'une part, le potentiel d'équilibre des ions K^+ est très proche du potentiel membranaire et, d'autre part, la concentration extracellulaire des ions Ca^{++} est trop faible. L'ACh déclenche donc un *flux brutal d'ions Na^+* qui entrent dans la fibre musculaire. Cet influx d'ions Na^+ provoque une dépolarisation locale de la fibre musculaire d'environ 50 à 75 millivolts. Dès que cette dépolarisation devient supérieure à 15-30 mV (*réponse locale*), un potentiel d'action est déclenché dans la fibre musculaire. Le potentiel local déclenché par l'ACh est le *potentiel de plaque motrice* (PPE) (Fig. 2.12A et B).

C'est au niveau de la jonction neuromusculaire que l'on a montré la notion de potentiel d'inversion (*reversal potential: V_r*). La dépolarisation maîtrisée de la membrane, avec la technique du voltage imposé, révèle que, pour une valeur donnée, l'ACh ne produit plus de flux net de courant. Le courant potassique

sortant ($I_{K_e}^+$) est strictement égal au courant sodique entrant ($I_{Na_i}^+$). Ce niveau potentiel est dit d'inversion (V_r) et a une valeur de l'ordre de - 15 mV pour un potentiel membranaire de repos (V_m) de - 75 mV. Cette valeur de - 15 mV est intermédiaire à celles de E_{Na^+} (+ 55 mV) et E_{K^+} (- 70 mV). Par extension, on détermine un V_r pour chaque neurotransmetteur qui interagit avec des récepteurs ionotropiques et augmente une ou plusieurs conductances.

La transmission au niveau de la jonction neuromusculaire opère de manière ^{très} sûre, puisque la dépolarisation induite par l'ACh est largement supérieure au seuil de dépolarisation nécessaire pour déclencher la contraction musculaire. La transmission possède un coefficient de sécurité très élevé. Toutefois, une stimulation répétitive à haute fréquence entraîne, au bout de plusieurs minutes, une diminution de la libération d'ACh. Une «fatigue» de la synapse apparaît.

Les vésicules synaptiques présentes à la jonction neuromusculaire ne sont pas produites à son niveau. La production a lieu dans le corps cellulaire du motoneurone par le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Les vésicules (d'environ 40 nm de diamètre) sont transportées par le flux axonal jusqu'à la terminaison axonale. On évalue à environ 300 000 le nombre de vésicules par plaque motrice. L'ACh est synthétisée dans la terminaison, puis stockée dans les vésicules à raison de 10 000 molécules. Même en dehors de l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la jonction neuromusculaire, il existe une *libération spontanée* de vésicules contenant de l'ACh. Ces molécules, libérées spontanément, agissent sur la membrane post-synaptique (celle de la fibre musculaire), où elles sont responsables de l'apparition aléatoire

de *potentiels de plaque miniatures* (ppe), d'une amplitude allant de 0,4 à 0,5 mV (Fig. 2.12. C, D).

En revanche, l'arrivée d'un potentiel d'action présynaptique entraîne l'ouverture de canaux calcium potentiels dépendants, et donc une entrée de calcium. Cela facilite la fusion de nombreuses vésicules synaptiques avec la membrane de la terminaison. L'ACh est alors libérée par exocytose. Chaque potentiel d'action induit la libération d'environ 200 à 300 vésicules en quelques millisecondes. Les vésicules qui ont libéré leur contenu sont *recyclées* par pinocytose. Leur membrane fusionne transitoirement avec la membrane de la terminaison et est ensuite excisée par l'intervention de protéines contractiles cytosoliques. Les vésicules ainsi recyclées sont rechargées en ACh et sont alors prêtes pour un nouveau cycle.

Deux théories de la libération de l'ACh s'opposent et sont en fait complémentaires:

1) *Théorie de la libération quantique de l'Ach (Katz)*

Ces données militent en faveur d'une libération du neurotransmetteur par paquets, libération qui, au repos, serait aléatoire. Jamais de telles fluctuations ne sont obtenues par application ionophorétique d'ACh sur la région synaptique; la réponse observée est toujours graduée selon la concentration d'ACh et liée à l'éjection du médiateur. Ainsi, la réponse synaptique serait constituée d'un multiple de l'unité de base des *ppe* (0,4 mV). Cette dépolarisation élémentaire correspondrait à la libération d'un paquet multimoléculaire. L'histogramme, bâti avec les différentes valeurs des potentiels synaptiques recueillis sur le modèle de jonction neuromusculaire à libération réduite, révèle des pics à 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,0 mV. Grâce à un test statistique, on a encore affiné cette notion de libération quantique.

En effet, en utilisant la distribution de Poisson, on détermine combien de *potentiels synaptiques unités* et donc combien de paquets d'ACh libérés sont «espérables» pour chaque valeur de la dépolarisation synaptique. Une telle situation implique que: (1) les paquets soient libérés d'un stock important d'unités identiques [ainsi, la chance qu'un paquet ou *quantum* soit libéré lors d'un essai - ici lors de l'arrivée de l'influx présynaptique (stimulation) - est petite]; (2) les paquets soient libérés indépendamment (ainsi, la libération d'un quantum n'a pas d'influence sur la probabilité de la libération du suivant).

La probabilité (P) qu'un ppe corresponde à (x) paquets d'ACh (P_x) est le nombre de fois qu'un tel événement (n_x) survient rapporté au nombre de stimulations (N : essai). Ce rapport définit l'équation de Poisson: $P_x = n_x/N$. Il existe une bonne concordance entre les valeurs théoriques des potentiels synaptiques données par la résolution de l'équation de Poisson et les pics de l'histogramme précédent construit au décours de l'expérience.

Au travers de la libération quantique, les phénomènes de facilitation ou de dépression dans la neurotransmission trouvent leur explication dans l'augmentation ou la diminution du nombre de paquets (invariance de la quantité d'ACh contenue dans chaque vésicule). Ce système est analogue à

celui de la «machine à sous» qui fonctionne avec des pièces de 1 F exclusivement. À chaque essai, on peut obtenir: rien, 1, 2 ou 3 F mais jamais 50 centimes, 1,5 F ou 2,5 F. Il s'agirait d'un nombre entier qui sera l'unité de base (1 F) ou un de ses multiples.

2) Théorie de la libération cytoplasmique de l'ACh (Tauc)

La notion de libération quantique de l'ACh est battue en brèche. Certains estiment que la libération se fait directement, par diffusion, à partir de l'ACh cytoplasmique libre, sans intervention des vésicules et du phénomène d'exocytose. Les vésicules ont un simple rôle de stockage. Des morphologistes, comme Gray, avancent même que les vésicules sont des *transformations indésirables* du réticulum lisse dues aux préparations. L'injection synaptique d'acétylcholinestérase, qui détruit l'ACh cytoplasmique et respecte l'ACh vésiculaire, abolit la transmission. En contradiction avec la théorie vésiculaire de la libération, ceci abonde dans le sens de la théorie cytoplasmique. Mieux encore, après le marquage de l'ACh intracellulaire par injection d'un précurseur marqué (3H ou 14C-acétate), on observe que l'introduction d'AChE détruit la fraction libre d'ACh sans altérer l'ACh des vésicules; pourtant, à ce moment, la neurotransmission est bloquée.

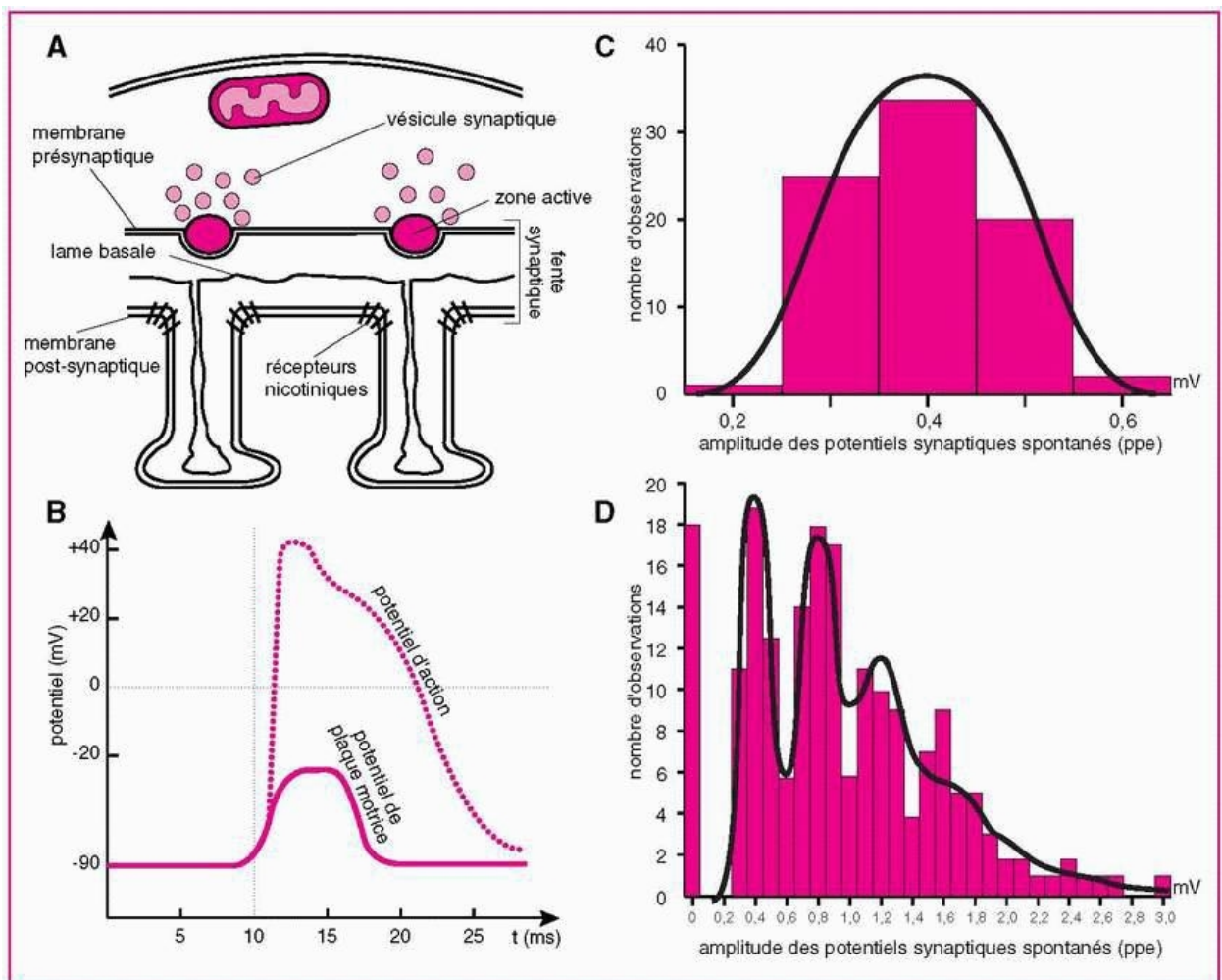


Figure 2.12 La jonction neuromusculaire.

A. Structure de la jonction neuromusculaire en microscopie électronique. La partie présynaptique (terminaison axonale d'un motoneurone) contient les vésicules synaptiques riches en acétylcholine. La membrane post-synaptique (fibre musculaire) porte les récepteurs nicotiniques. B. Enregistrement dans la fibre musculaire. La stimulation de l'axone moteur déclenche un potentiel de plaque motrice, qui entraîne à son tour la contraction de la fibre. Noter que le déroulement temporel est différent de celui des potentiels enregistrés dans les neurones du SNC. C. Histogramme de la distribution des potentiels synaptiques miniatures spontanés (ppe). La classe moyenne a une valeur de 0,4 mV. D. Distribution de l'amplitude des potentiels synaptiques induits par la stimulation nerveuse d'une jonction neuromusculaire de mammifère à libération d'acétylcholine réduite. L'histogramme D indique le nombre de potentiels synaptiques observés à chaque amplitude. Les pics de l'histogramme apparaissent pour des valeurs qui sont une, deux, trois et quatre fois celle de l'amplitude moyenne des potentiels spontanés miniatures (ppe) comme indiqué par l'histogramme C. La courbe représente la distribution théorique des amplitudes des potentiels synaptiques, calculée selon l'équation de Poisson. Les flèches indiquent le nombre d'échecs (amplitude «0») prévus lors de la stimulation nerveuse (d'après Boyd et Martin, 1956, cité par Katz, 1966).

La pharmacologie de la jonction neuromusculaire est assez bien connue. Plusieurs substances reproduisent les effets de l'ACh: ce sont les agonistes nicotiniques, comme la nicotine ou le carbachol. Ces substances ne sont pas détruites par l'acétylcholinestérase et leur durée d'action est beaucoup plus longue. À faibles doses, elles déclenchent des contractions musculaires prolongées. À doses importantes, ces substances entraînent un état de paralysie flasque par l'inactivation des canaux sodium potentiel-dépendants et la désensibilisation des canaux contrôlés par les récepteurs nicotiniques.

La transmission neuromusculaire est bloquée par les substances du type du curare comme la D-tubocurarine. Ces dernières occupent le site récepteur de l'ACh et empêchent l'action du transmetteur. La toxine botulique, quant à elle, agit en déprimant la libération d'ACh. Inversement, des substances comme la physostigmine ou la néostigmine potentialisent l'action de l'ACh en supprimant sa destruction par l'acétylcholinestérase: ce sont les anticholinestérasiques.

Les connaissances accumulées sur la jonction neuromusculaire sont d'un grand intérêt en pathologie, en particulier dans une maladie de cette jonction: la myasthénie. Dans cette affection, les patients développent des anticorps contre les canaux contrôlés par les récepteurs nicotiniques de l'ACh. Il en résulte l'inefficacité de la transmission neuromusculaire. Les malades ont une faiblesse musculaire particulièrement nette lors de l'effort maintenu ou répété avec une fatigabilité anormale et rapide. Cette maladie, dans ses formes graves, met en jeu la vie du patient si les muscles respiratoires sont atteints. Heureusement, les outils pharmacologiques améliorent la qualité de la transmission. C'est le cas des anticholinestérasiques, qui augmentent la durée de vie de l'ACh dans la synapse. Ainsi, la néostigmine, qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique, est largement utilisée dans la myasthénie.

Mécanismes postsynaptiques de la transmission dans le système nerveux central

La transmission dans le système nerveux central diffère sur plusieurs points de celle décrite à la jonction neuromusculaire. Au niveau du muscle strié squelettique, chaque fibre ne reçoit d'innervation que *d'un seul neurone*; toutes les synapses sont excitatrices et il n'existe qu'un seul transmetteur (*l'acétylcholine*) et une seule classe de récepteurs (*nicotiques*). Enfin, un potentiel d'action présynaptique déclenche un potentiel d'action postsynaptique. Sur tous ces points, la situation est plus complexe au niveau des synapses centrales.

La plupart des propriétés des synapses centrales peuvent être étudiées au niveau du motoneurone, situé dans la corne ventrale de la moelle. Le motoneurone reçoit des informations excitatrices des fuseaux neuromusculaires. Ces excitations sont véhiculées par les fibres Ia. La stimulation des fibres Ia, provenant du muscle innervé par ce motoneurone, déclenche un potentiel synaptique excitateur que l'on appelle *potentiel postsynaptique excitateur* (PPSE). Le PPSE se traduit, sur un enregistrement intracellulaire, par une dépolarisation d'environ 1 mV. Si la stimulation est appliquée sur une fibre Ia provenant d'un muscle antagoniste, il est enregistré, au contraire, une hyperpolarisation, c'est-à-dire un *potentiel postsynaptique inhibiteur* (PPSI). Le PPSI est dû à la mise en jeu d'un *interneurone inhibiteur*, lui-même excité par l'afférence sensorielle provenant du muscle.

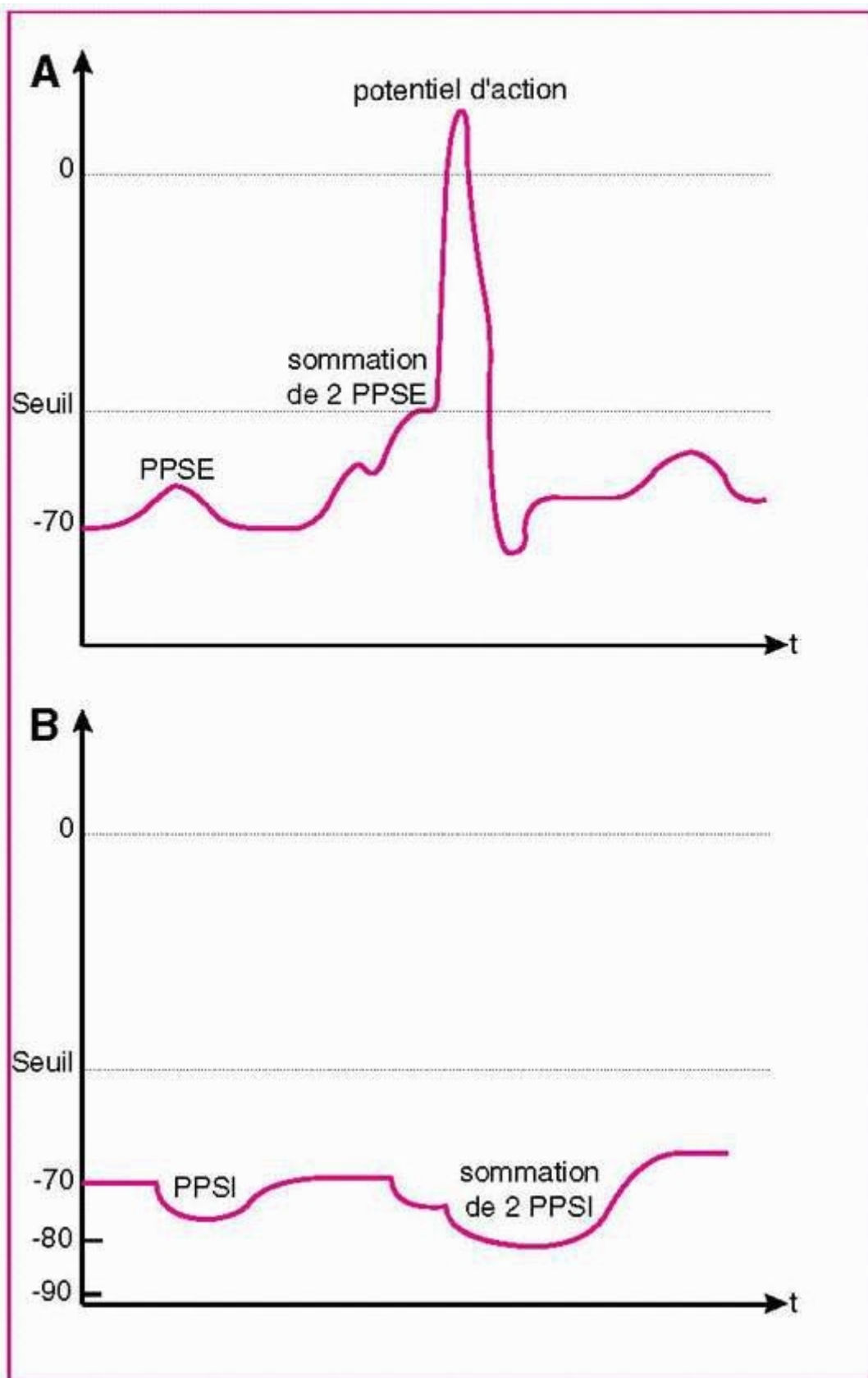


Figure 2.13 L'activité neuronale est sous-tendue par des potentiels synaptiques. Ceux-ci sont enregistrés par une électrode placée dans le neurone postsynaptique. Ces potentiels sont dus à l'activité des synapses excitatrices (A) ou inhibitrices (B).

A. La stimulation d'afférences excitatrices déclenche un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) qui se traduit par une dépolarisation. Si la dépolarisation est suffisamment ample (par exemple à la suite d'une sommation des PPSE), elle atteint le seuil de déclenchement du potentiel d'action (réponse locale efficace). B. La stimulation d'afférences inhibitrices déclenche un potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI). Celui-ci se traduit par une hyperpolarisation qui éloigne le potentiel membranaire du seuil de déclenchement du potentiel d'action. Le neurone est inhibé.

L'état d'excitation du motoneurone dépend de la somme algébrique des multiples PPSE et PPSI que déclenchent les différentes afférences (Fig. 2.13). Si le nombre de PPSE est suffisant, ils se somment et dépolarisent le motoneurone jusqu'à ce que le *seuil de déclenchement* du potentiel d'action soit atteint (*sommations temporelle et/ou spatiale*).

Le PPSE est dû à l'ouverture de *canaux perméables aux ions Na^+ et K^+* par le neurotransmetteur. Au potentiel de repos, ces canaux sont fermés. *Ils sont sensibles aux neurotransmetteurs, mais ne sont pas sensibles au potentiel (voltage-indépendants)*. Le nombre de canaux ouverts ne dépend donc pas du potentiel membranaire mais uniquement de la concentration du neurotransmetteur libéré. Le *potentiel d'inversion (V_r : reversal potential)* du PPSE motoneuronal se situe vers 0 mV. À ce potentiel, le courant entrant d'ions Na^+ équilibre le courant sortant d'ions K^+ . Le PPSE est la *résultante* de ces deux courants de sens opposé. Dans des conditions normales, le potentiel membranaire est négatif (environ - 60 mV) par rapport au potentiel d'équilibre du PPSE. L'ouverture des canaux par le neurotransmetteur excitateur entraîne alors un courant prédominant qui est un *courant entrant de Na^+* . Le neurone est dépolarisé et se rapproche du seuil de déclenchement du potentiel d'action. Le transmetteur excitateur libéré sur le motoneurone par les fibres la n'est pas identifié avec certitude. Il s'agit vraisemblablement du *glutamate* ou de l'*aspartate*.

Au cours du PPSI, le neurotransmetteur inhibiteur ouvre des *canaux perméables aux ions chlore*. Les ions Cl^- étant beaucoup plus concentrés à l'extérieur de la cellule, il en résulte une *entrée d'ions chlore* et, puisqu'ils sont porteurs de charges négatives, une hyperpolarisation de la membrane. Le *potentiel d'inversion (V_r)* du PPSI est à un potentiel un peu plus négatif que le potentiel membranaire de repos. Ce potentiel d'inversion du PPSI correspond au potentiel d'équilibre des ions chlore.

Le PPSI inhibe le motoneurone en l'hyperpolarisant. Les PPSI diminuent aussi l'efficacité des PPSE et entraînent une inhibition relative du neurone. Celle-ci se traduit par l'absence transitoire du potentiel d'action (la fréquence de décharge devient nulle). Les PPSI inhibent les neurones par un deuxième mécanisme: ils provoquent une *augmentation de la conductance membranaire globale*, qui diminue l'amplitude des PPSE; les PPSI «court-circuitent» ainsi les PPSE. Le principal neurotransmetteur de l'inhibition dans le système nerveux central est le GABA. La *glycine* joue ce rôle au niveau de la moelle épinière.

Ainsi, l'excitation ou l'inhibition synaptique, précédemment étudiées, sont dues à l'*ouverture* de canaux sensibles à des neurotransmetteurs, canaux qui sont *fermés* au potentiel de repos. Une possibilité inverse se présente. Celle où les effets synaptiques sont dus à la fermeture de canaux normalement ouverts au potentiel de repos. Autrement dit, ces phénomènes synaptiques s'accompagnent d'une *diminution de la conductance membranaire*. Un exemple est fourni par des canaux perméables aux ions K^+ ouverts au potentiel de repos. Ces canaux contribuent donc au potentiel membranaire, comme les canaux K^+ passifs, mais ils ont la propriété d'être sensibles à certains neurotransmetteurs. Dans certains neurones du système nerveux central, il existe des canaux K^+ qui *se ferment* sous l'action de l'acétylcholine ou de la noradrénaline. La fermeture des canaux K^+ diminue la conductance globale de la membrane, accroît la concentration potassique interne, dépolarise le neurone et augmente l'amplitude d'éventuels PPSE.

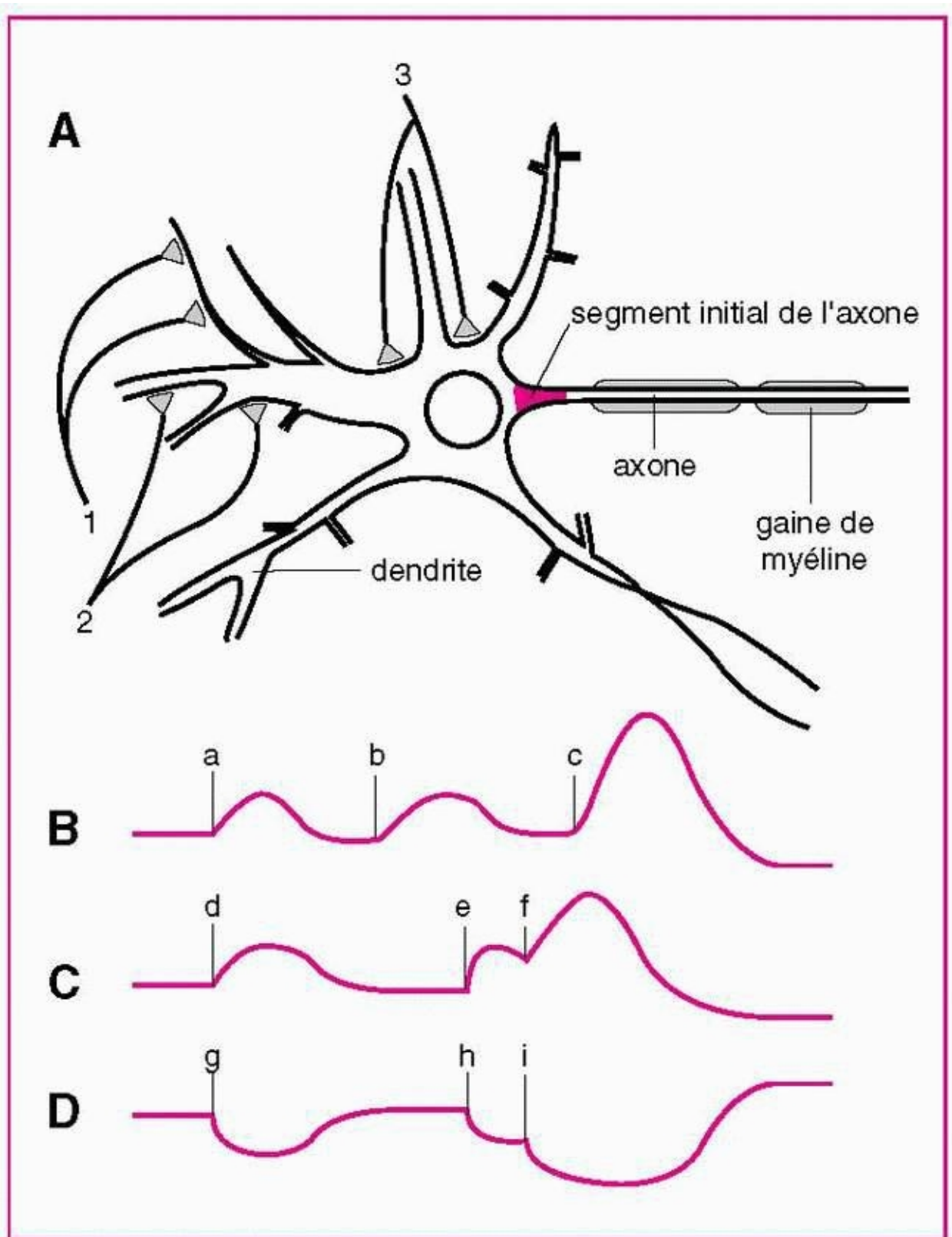


Figure 2.14 A. Schéma d'un neurone recevant des afférences excitatrices de deux sources différentes sur ses dendrites (1 et 2), et des afférences inhibitrices sur le soma (3).

B. Sommation spatiale de l'effet des afférences. La stimulation de l'afférence excitatrice en 1 déclenche un PPSE (a) tandis que celle de l'afférence en 2

entraîne également un PPSE (b). Si les deux afférences sont stimulées simultanément, un PPSE beaucoup plus ample en résulte (c).

C. Sommation temporelle. Dans ce cas, la même afférence excitatrice (en 1) est stimulée par un choc unique (d) ou par deux chocs rapprochés (e, f). L'amplitude du PPSE déclenché par deux chocs rapprochés est nettement accrue.

D. La sommation temporelle est également possible dans le cas d'afférences inhibitrices: la stimulation de l'afférence en 3, par deux chocs rapprochés (h, i) provoque un PPSI de plus grande amplitude que la stimulation par un choc unique (g).

L'activité neuronale dépend de l'intégration des différents potentiels synaptiques excitateurs et inhibiteurs qui agissent sur un neurone donné (Fig. 2.14). Dans un motoneurone par exemple, la dépolarisation induite par un PPSE est faible, de l'ordre de 0,2 à 1 mV, alors qu'il faut une dépolarisation d'environ 15 mV pour atteindre le seuil de déclenchement du potentiel d'action. Pour cela, il est nécessaire que plusieurs PPSE s'additionnent. Cet état est atteint lorsque le neurone reçoit simultanément des PPSE provenant de plusieurs neurones présynaptiques (*sommation spatiale*).

Un autre moyen d'augmenter l'efficacité d'un potentiel synaptique est la *sommation temporelle*. Dans ce cas, ce ne sont pas plusieurs neurones présynaptiques qui déchargent simultanément, mais le même neurone présynaptique qui décharge de façon répétitive. Il en résulte une succession de potentiels dans le neurone postsynaptique. Cette sommation temporelle peut, dans le cas d'un PPSE et en fonction des propriétés passives de la membrane postsynaptique, entraîner une dépolarisation suffisante pour déclencher un potentiel d'action.

Mais chaque neurone reçoit aussi des influences inhibitrices (PPSI) multiples. C'est donc la somme de toutes ces influences excitatrices et inhibitrices qui détermine l'activité du neurone postsynaptique. Le seuil de déclenchement du potentiel d'action est plus élevé au niveau du corps cellulaire qu'au niveau de la partie proximale de l'axone, à l'endroit où celui-ci prend naissance à partir du corps cellulaire. On appelle cette région le *segment initial (cône axonal)*. Le seuil du potentiel d'action y est le plus bas. C'est là que va se faire l'intégration finale des influences excitatrices et inhibitrices. Le segment initial est éloigné (surtout en termes de *conduction électrotonique*) des zones riches en synapses, c'est-à-dire les dendrites. Cela facilite la *fonction de filtre et d'intégration* du neurone puisque seules les influences synaptiques bénéficiant d'une sommation spatiale ou temporelle suffisante atteindront la région du segment initial.

Stockage, dégradation et contrôle de la synthèse des neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont stockés dans des granules de stockage appelés *vésicules synaptiques*. Le stockage sous forme de vésicules contribue à la protection des neurotransmetteurs qui, s'ils restaient dans le cytoplasme, seraient à la merci d'enzymes de dégradation, telles les enzymes

mitochondriales comme les monoamines oxydases A et B. Plusieurs types de vésicules existent pour un même transmetteur, ainsi les monoamines sont contenues dans des petites ou des grandes vésicules. Les vésicules synaptiques ne renferment pas exclusivement des neurotransmetteurs. Les vésicules monoaminergiques contiennent de l'ATP, des protéines (les *chromogranines*) et l'enzyme dopamine- β -hydroxylase.

Pour que la transmission synaptique se fasse normalement, un mécanisme doit *terminer* l'action du neurotransmetteur. Si celui-ci agissait en permanence, un nouveau message ne franchirait pas la synapse. Trois types de mécanismes sous-tendent l'élimination et l'inactivation du neurotransmetteur libéré (Fig. 2-15):

- la *diffusion*, qui est un mécanisme essentiel dans l'arrêt de l'action des neuropeptides. Elle est associée à une protéolyse par les peptidases extracellulaires;

- la *recapture* par les terminaisons présynaptiques, qui est utilisée dans de nombreuses synapses (monoamines, acétylcholine, acides aminés). Le phénomène de recapture (reuptake) est actif et blocable. Ainsi, l'*amphétamine* et la *cocaïne*, en bloquant la recapture de la DA, augmentent la quantité disponible de celle-ci dans la fente synaptique. Dans le cas de l'ACh, la recapture porte sur la seule choline après hydrolyse du neurotransmetteur. Pour les acides aminés, il existe une capture de ceux-ci par les cellules gliales;

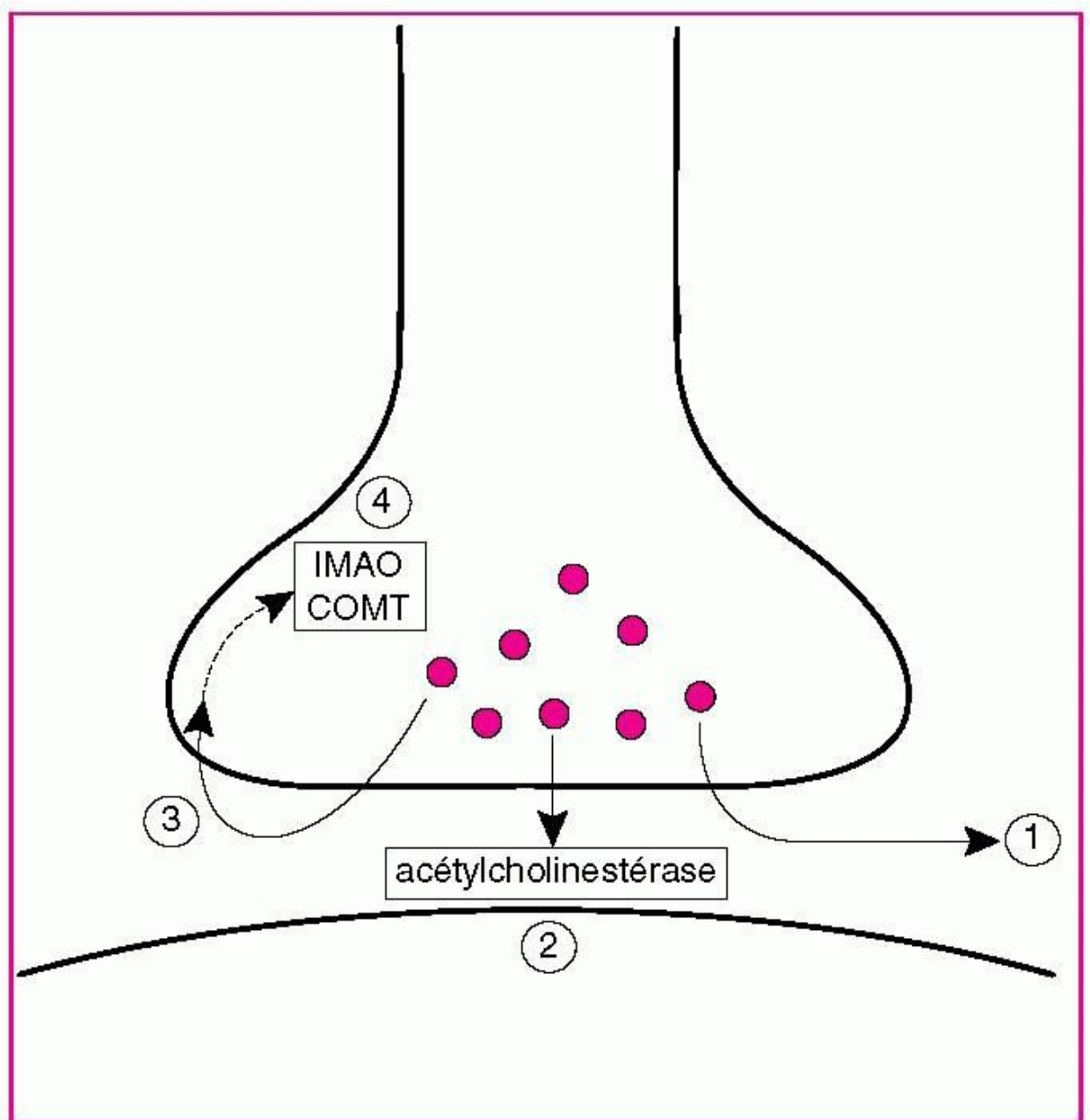


Figure 2.15 L'action du neurotransmetteur dans la synapse est interrompue par plusieurs mécanismes: simple diffusion (1); coupure enzymatique (l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase) (2); recapture (monoamines) (3); dégradation enzymatique intracellulaire (monoamines) (4).

- la *dégradation enzymatique*: pour l'ACh, elle se fait grâce à l'enzyme *acétylcholinestérase*. L'hydrolyse produit de la choline et des radicaux acétyl. L'inhibition de cette dégradation est possible en utilisant des *anticholinestérasiques* (*prostigmine*, *néostogmine*). Les monoamines sont, elles aussi, métabolisées, après leur recapture, par des mécanismes enzymatiques qui impliquent au moins deux catégories d'enzymes: la *catéchol-O-méthyltransférase* (COMT) et les *monoamines oxydases* (MAO).

La synthèse des neurotransmetteurs est contrôlée de trois manières:

- la variation de disponibilité du substrat nécessaire à la synthèse;

- la modification de l'activité des enzymes impliquées dans la synthèse. En général, le produit final de la synthèse *inhibe* l'activité d'une des enzymes de synthèse (mécanisme de rétrocontrôle inhibiteur ou étape limitante);
- la *modulation de l'expression du gène* régulant la synthèse d'une des enzymes impliquées.

Le contrôle de la synthèse des catécholamines est bien connu. Il se fait à court ou à long terme par des mécanismes différents. À court terme, le contrôle s'effectue au niveau de la première enzyme de la chaîne de synthèse des catécholamines, la *tyrosine hydroxylase* (TH), dans les terminaisons des neurones catécholaminergiques. À long terme, il fait appel à l'*induction de gènes* qui codent pour les enzymes de synthèse, la TH ou les autres enzymes (dopamine- β -hydroxylase, PNMT).

Rôle du calcium dans la libération des neurotransmetteurs

L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la terminaison axonale déclenche la libération du neurotransmetteur à partir de ses sites de stockage. Les mécanismes de cette libération à partir des terminaisons présynaptiques firent l'objet de recherches approfondies. Il fut rapidement démontré que *ni le Na^+ ni le K^+ , passant par les canaux voltage-dépendants responsables du potentiel d'action*, n'étaient impliqués dans la libération des neurotransmetteurs. En revanche, cette libération est bloquée si l'on supprime les ions calcium dans le milieu extracellulaire (milieu *calcium prive* ou utilisation de chélateurs calciques tel l'EGTA). Une grande densité de *canaux calcium sensibles au voltage* existe au niveau des terminaisons axonales. Lorsque le potentiel d'action arrive et dépolarise la terminaison, les canaux calcium s'ouvrent et les ions Ca^{2+} entrent dans celle-ci. Il se crée un courant calcique entrant ($I_{\text{Ca}^{++}}$). Ce courant reste peu ample, mais ne s'inactive pas (Linás). L'installation de ce courant Ca^{++} prend du temps et se produit vers la fin du potentiel d'action Na^+/K^+ . C'est ce «retard» à l'ouverture des canaux calcium qui est en grande partie responsable du *délai synaptique*, c'est-à-dire du temps qui s'écoule entre l'arrivée du potentiel d'action dans la terminaison et la génération du potentiel postsynaptique. La durée du potentiel d'action est le facteur qui contrôle l'ouverture des canaux calcium, et donc la quantité de neurotransmetteur libérée par la synapse.

Par quel mécanisme le calcium influence-t-il la libération du neurotransmetteur? Cette libération est *quantique*, c'est-à-dire que la terminaison libère le transmetteur par «paquets» contenant quelques milliers de molécules. Ce *quantum* représente probablement le contenu d'une vésicule synaptique. La question est de savoir si le calcium augmente la libération du neurotransmetteur en augmentant la «taille» du quantum (c'est-à-dire le nombre de molécules libérées par quantum) ou accroît la probabilité d'un quantum d'être libéré. La seconde explication prévaut: *le calcium augmente le nombre de quanta libérés*. L'action du calcium s'intègre dans ce que l'on appelle *la théorie quantique* de la transmission synaptique, élaborée initialement par Katz pour l'ACh au niveau de la jonction neuromusculaire (voir précédemment).

Chaque potentiel d'action provoque la libération d'environ 1 à 10 quanta dans

les terminaisons des neurones du système nerveux central. Chaque quantum correspond à quelques milliers de molécules du transmetteur et chaque vésicule synaptique contient un quantum de neurotransmetteur. La vésicule fusionne avec des sites de libération à la face interne de la terminaison présynaptique pour libérer son contenu. Elle s'ouvre sur l'extérieur et le contenu est libéré *par exocytose* dans la fente synaptique. Le calcium interagit avec les sites de libération pour faciliter une fusion réversible des vésicules synaptiques avec ces sites. Cette interaction met en jeu des protéines telle *la calmoduline*.

Le calcium intervient dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs par d'autres mécanismes. Les terminaisons synaptiques possèdent, à leur surface, des récepteurs pour des neurotransmetteurs. Ces récepteurs présynaptiques sont activés par des transmetteurs libérés dans la fente synaptique. Dans certains cas, ils sont sensibles à leur propre neurotransmetteur, on les appelle *des autorécepteurs*. Ces récepteurs présynaptiques modulent l'entrée du calcium dans la terminaison et jouent un rôle capital dans la régulation de la libération des neurotransmetteurs (*rétrocontrôle ou feedback négatif*).

Un mécanisme dit de *l'inhibition présynaptique* (Eccles) repose sur une modulation de l'entrée du calcium dans les terminaisons. Cette inhibition est fondée sur l'existence, dans certaines parties du système nerveux, de synapses axo-axoniques. Pour ces synapses, une augmentation de conductance pour les ions chlore déprime l'amplitude du potentiel d'action, diminuant ainsi l'entrée d'ions calcium dans la terminaison. Ce mécanisme est toutefois plus fréquent chez les invertébrés que chez les vertébrés et surtout les mammifères. Les synapses axo-axoniques restent rares dans le système nerveux central (Dudel et Kuffler).

Morphologie des synapses

Les synapses sont constituées d'une partie présynaptique et d'un versant postsynaptique. Dans la partie présynaptique se trouvent des vésicules synaptiques (de 30 à 150 nm), des mitochondries et des spécialisations membranaires. Les parties pré et postsynaptique sont séparées par une fente synaptique d'épaisseur variable (environ 30 nm). La partie postsynaptique contient des spécialisations membranaires.

Synapse neuromusculaire

La membrane postsynaptique a un aspect «plissé». En regard des *plis*, des spécialisations présynaptiques sont visibles, en microscopie électronique, sous forme de stries sombres. Les vésicules synaptiques sont localisées le long de ces barres. Cet ensemble de structures présynaptiques constitue ce que l'on appelle *la zone active*: là les vésicules se fixent pour libérer leur neurotransmetteur (ici l'acétylcholine) par exocytose. Les canaux calcium sont également répartis de part et d'autre des barres. Les vésicules qui ont fusionné avec la membrane présynaptique pour libérer le neurotransmetteur sont soit «recyclées» après invagination de la membrane pour former de nouvelles vésicules (*endocytose*), soit dégradées dans les lysosomes.

Dans la jonction neuromusculaire, l'espace synaptique est rempli par une *lame basale* sur laquelle sont fixées les molécules d'*acétylcholinestérase*. Les récepteurs postsynaptiques (*récepteurs nicotiniques* dans le cas de la synapse neuromusculaire) sont localisés aux plis de la membrane postsynaptique (*appareil sous-neural de Couteaux*). La densité de ces récepteurs est extrêmement élevée (10^7 à 10^8 par jonction neuromusculaire).

La synapse neuromusculaire est un exemple de synapse où les spécialisations présynaptiques sont très définies et bien visibles. Ces dernières favorisent la libération du neurotransmetteur en des points précis de la membrane (*en face des plis portant les récepteurs*). Ce ciblage précis n'existe pas dans toutes les synapses. Par exemple, au niveau des neurones postganglionnaires du système nerveux sympathique, cette spécialisation présynaptique n'existe pas. Les fibres nerveuses, «enchevêtrées en plexus», portent de *nombreuses varicosités* à partir desquelles le transmetteur est libéré. Dans ce cas, la fente synaptique est beaucoup plus large, de l'ordre de 200 à 400 nm. On conçoit, dès lors, que l'effet du neurotransmetteur sur l'élément postsynaptique soit moins localisé et plus diffus. Il ne s'agit plus d'une transmission «point par point» mais d'une transmission quasi hormonale se rapprochant du *mode paracrine*.

Synapses du système nerveux central

Une grande variété morphologique de synapses centrales existe, depuis des synapses très directives (de type «neuromusculaire») jusqu'à des synapses proches de celles du système nerveux végétatif.

La majorité possède des spécialisations présynaptiques de formes triangulaires, autour desquelles s'accumulent les vésicules synaptiques. On distingue deux types de synapses centrales: *le type I*, avec une fente synaptique d'environ 30 nm, une zone active de 1 à 2 μm^2 , des spécialisations pré et postsynaptiques marquées et des vésicules rondes. Ce type de synapse serait excitateur. *Le type II* a une fente synaptique de 20 nm, sa zone active est plus petite (moins de 1 μm^2) les spécialisations membranaires sont également petites, il n'y a pas de matériel dense dans la fente synaptique et les vésicules sont ovales. Ces synapses seraient *inhibitrices*. Les synapses de type I correspondent à des synapses *asymétriques*, alors que le type II correspond à des synapses *symétriques* (Gray).

Selon la nature des éléments pré et postsynaptiques, on parle de synapses axosomatiques (la partie postsynaptique étant un corps cellulaire), axodendritiques (en particulier avec les épines dendritiques), axo-axoniques, dendrodendritique, etc.

De même, les caractéristiques des vésicules synaptiques sont variables. Elles sont relativement petites (30-50 nm) et *peu denses* aux électrons dans le cas de l'acétylcholine. Au contraire, dans les synapses libérant des peptides, on trouve de grandes vésicules (80-150 nm) possédant un *centre dense*, ainsi que des vésicules plus petites. Les terminaisons aminergiques (DA, NA) contiennent des

vésicules denses de 40 à 50 nm.

Neurotransmetteurs

Un neurotransmetteur (ou neuromédiateur) est une substance chimique libérée par un neurone au niveau d'une synapse. Il modifie de façon spécifique l'activité d'une autre cellule, neurone ou cellule de *l'organe cible* (fibre musculaire, cellule glandulaire).

Pour qu'une molécule soit considérée comme neurotransmetteur, elle doit répondre aux *critères suivants* (Eccles, 1951):

- être synthétisée par le neurone;
- être présente dans la terminaison présynaptique;
- être libérée en quantité suffisante pour exercer une action sur le neurone postsynaptique;
- reproduire l'effet du neurotransmetteur endogène lorsqu'on l'applique directement sur le neurone cible;
- être inactivée de façon spécifique (Tabl. 2.1).

Longtemps on a affirmé qu'il n'existait *qu'un seul neurotransmetteur par neurone* (*principe de Dale*, «*one neurone, one neurotransmitter*»). En fait, beaucoup de neurones contiennent plusieurs neurotransmetteurs. La combinaison (*coexistence ou colocalisation*) la plus fréquente associe un neurotransmetteur «classique» et un ou plusieurs «neuropeptides».

Les neurotransmetteurs identifiés dans le système nerveux sont nombreux, et la plupart sont loin de remplir l'ensemble des critères définis ci-dessus. Les premiers neurotransmetteurs identifiés, dans les synapses centrales, sont les amines biogènes et les aminoacides. Historiquement, l'acétylcholine est, cependant, le premier «médiateur» découvert, mais dans le système nerveux végétatif (libération de l'ACh par le nerf vague au niveau du cœur; Loewi, 1921). Sa présence sera confirmée, plus tard, dans le SNC. Elle garde, pour cela, sa stature de chef de file. De plus elle possède tous les critères indiqués par Eccles.

L'ACh est synthétisée à partir de *choline*, provenant de notre alimentation et d'*acétyl-CoA* produit par le neurone, par l'intermédiaire de la *choline-acétyltransférase* (ChAT). L'ACh est utilisée comme neurotransmetteur par les motoneurones médullaires, les neurones du système nerveux végétatif préganglionnaires (et les neurones parasymphatiques postganglionnaires), certains interneurones des noyaux gris centraux (néostriatum), les neurones du *nucleus basalis de Meynert* qui projettent vers le cortex cérébral, les neurones du noyau pédonculo-pontin, enfin, par des neurones corticaux. Les neurones cholinergiques possèdent un système de transport à haute affinité pour la choline, y compris lorsqu'elle résulte de l'hydrolyse de l'ACh par l'acétylcholinestérase (recapture ou *uptake* de choline).

Le groupe des *catécholamines* (CA) comprend la *dopamine* (DA), la *noradrénaline* (NA) et l'*adrénaline* (A). Toutes trois sont synthétisées à partir de

la tyrosine, elle-même fruit de l'hydroxylation de la *phénylalanine*. La tyrosine est transformée en *dihydroxyphénylalanine* (L-DOPA) par l'enzyme *tyrosine-hydroxylase*. L'intervention de cette enzyme représente l'étape limitante dans la synthèse des catécholamines. La L-DOPA est ensuite transformée en dopamine (DA) puis, dans les neurones noradrénergiques, grâce à une β -hydroxylase, en noradrénaline. La dopamine est synthétisée par les neurones de la substance noire (*pars compacta*) et ceux de l'aire tegmento-ventrale (ATV), la noradrénaline par les neurones du locus coeruleus. On trouve de la noradrénaline dans les neurones postganglionnaires du système orthosympathique. Dans la *glande médullosurrénale* et exclusivement à son niveau, la noradrénaline subit une dernière transformation (*méthylation*), qui fournit l'adrénaline. Selon les types neuronaux, ceux-ci expriment deux, trois ou quatre des enzymes nécessaires à la biosynthèse des catécholamines.

À côté des catécholamines, existe une autre monoamine: la 5-*hydroxytryptamine* ou *sérotonine*. Cette indolamine est synthétisée à partir du *tryptophane* par l'intermédiaire de deux enzymes. L'étape limitante de cette synthèse est sous le contrôle de la *tryptophane-hydroxylase*, première enzyme de la chaîne. La sérotonine est produite, en particulier, par des neurones situés dans les *noyaux du raphé*. L'*histamine* est une imidazole synthétisée à partir de l'*histidine*. Elle est surtout concentrée dans l'hypothalamus. La topographie des voies dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques, chez le rat, est schématisée sur la figure 2.16 .

Un groupe majeur de neurotransmetteurs est constitué par des aminoacides. Leur formation est naturellement liée au métabolisme intermédiaire (cycle de Krebs). Trois de ceux-ci sont présents dans toutes les cellules: la *glycine*, l'*acide glutamique* (*glutamate*) et l'*acide aspartique* (*aspartate*) et contribuent à la synthèse des protéines. Ils jouent aussi un rôle d'«excellents transmetteurs». Un autre aminoacide tient une place fondamentale: l'*acide γ -aminobutyrique* (GABA), qui dérive du glutamate sous l'action d'une *décarboxylase* (*glutamic acid decarboxylase*, ou GAD).

L'*acide glutamique* (Glu) et l'*acide aspartique* sont des transmetteurs puissamment excitateurs. Ils interagissent avec des récepteurs gouvernant des canaux ioniques (Na^+ , Ca^{++}) ou des protéines G métabotropiques. Ceux-ci sont bien connus pour le Glu. Les aminoacides sont les transmetteurs de très nombreuses synapses centrales (moelle, cervelet, noyaux gris centraux, cortex cérébral). Cependant leur toxicité est probable dans diverses pathologies telles que l'ischémie cérébrale et les maladies dégénératives (maladie de Parkinson, chorée, etc.).

Alternativement, le GABA et la *glycine* sont deux neurotransmetteurs très fortement inhibiteurs. Ils activent des récepteurs ionotropiques au Cl^- ; le GABA possède aussi des récepteurs métabotropiques (GABA_B). La répartition des synapses GABAergiques est ubiquitaire, mais prédomine dans l'encéphale. Les synapses glycinergiques sont mieux connues dans la moelle épinière. Le dysfonctionnement des synapses inhibitrices intervient autant par la *surinhibition* que la *désinhibition*. Cette dernière peut générer des emballements neuronaux (épilepsie, mouvements anormaux).

Le nombre de *peptides candidats neurotransmetteurs* est fort élevé: sans doute plus de 70! Leur rôle est moins bien connu que celui des «petites molécules» neurotransmettrices. Contrairement à celles-ci les *neuropeptides* dérivent de protéines synthétisées par des polyribosomes situés à la surface du réticulum endoplasmique. Transformées, ensuite, dans l'appareil de Golgi, elles le quittent sous forme de *vésicules de sécrétion* et sont acheminées vers les terminaisons par *le transport axonal rapide*. Ce transport s'effectue le long des microtubules, grâce à des molécules qui servent à lier ces vésicules aux microtubules (*kinesine*).

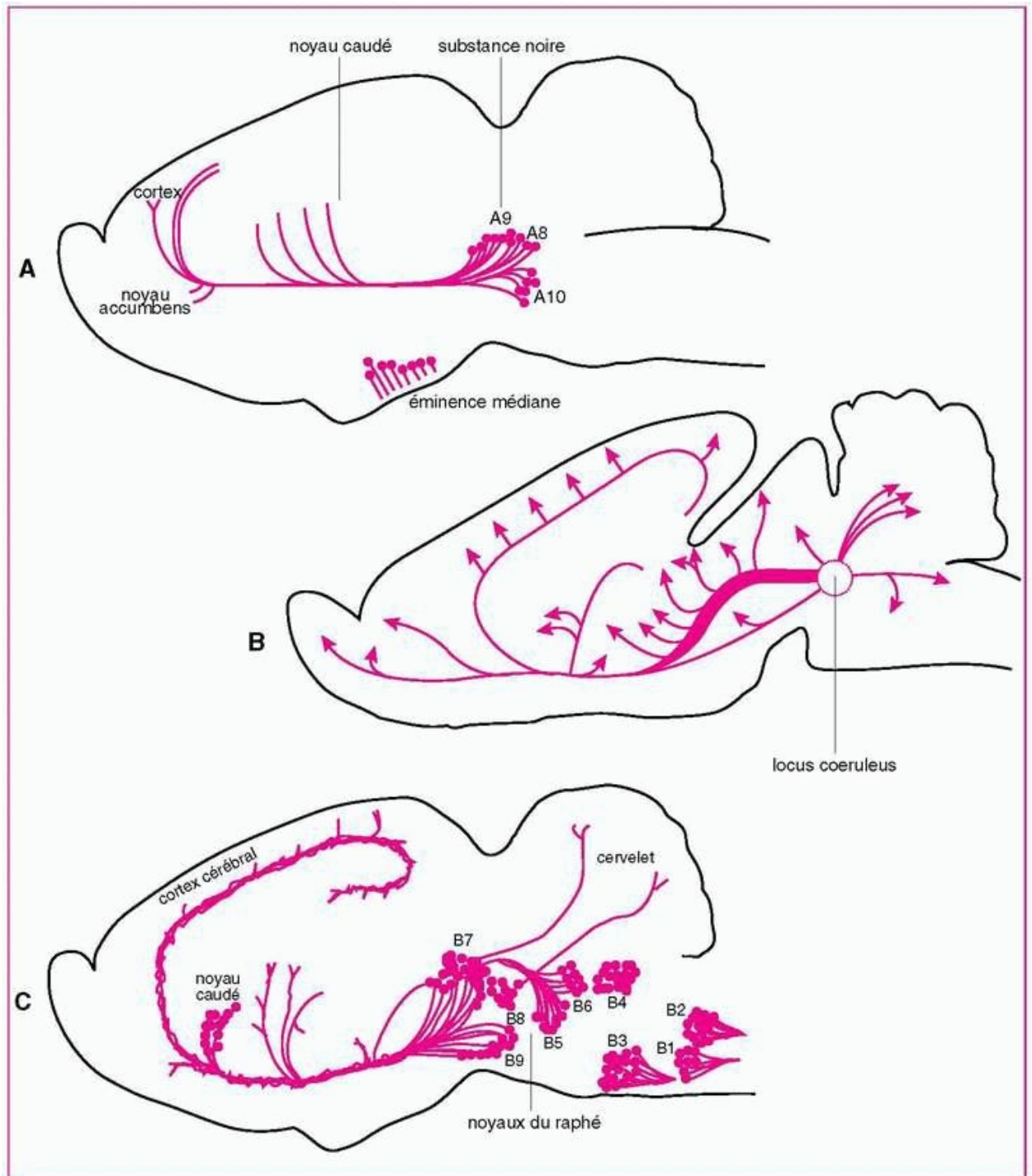


Figure 2.16 Topographie des voies dopaminergiques (A), noradrénergiques (B)

et sérotoninergiques (C) sur des vues sagittales du cerveau de rat. Les neurones contenant respectivement DA, NA, 5 HT, ont leurs corps cellulaires plus ou moins groupés en noyaux localisés principalement au niveau du tronc cérébral. De là partent des axones qui remontent vers l'encéphale ou descendent dans la moelle, formant de véritables systèmes. Dahlström et Fuxe ont décrit un certain nombre de groupes cellulaires, baptisés arbitrairement A (catécholamines) et B (sérotonine). Ils constituent une véritable «anatomie biochimique» du cerveau (Glowinski). On distingue ainsi plusieurs systèmes ou voies: (1) système dopaminergique nigro-néostriatal (noyaux A₈, A₉), (2) système dopaminergique mésolimbique (noyau A₁₀), (3) système dopaminergique mésocortical (noyaux A₉, A₁₀), (4) système dopaminergique hypothalamique infundibulo-tubérien (noyau A₁₂, éminence médiane), (5) voie noradrénergique ventrale (noyaux A₁, A₇), (6) voie noradrénergique dorsale (noyau A₆, locus coeruleus), (7) voies sérotoninergiques (noyaux B₁-B₉, noyau du raphé).

Les neuropeptides se groupent en de nombreuses familles: *peptides opioïdes, tachykinines, peptides hypothalamiques et neurohypophysaires, somatostatine, sécrétines, insulines, gastrines*. Initialement, les neuropeptides furent découverts hors du système nerveux. Il en fut ainsi pour les *gastrines* et *sécrétines*, dont la présence au niveau du tube digestif était connue. Leur synthèse est réalisée par les cellules entérochromaffines ou les cellules des îlots pancréatiques. Les neuropeptides sont le produit du clivage protéolytique de protéines plus grosses appelées *précurseurs*. C'est le cas pour la somatostatine, la vasopressine, les endorphines, les enképhalines, etc.

En particulier, le clivage d'un de ces très gros précurseurs, la *pro-opiomélanocortine* (POMC), sous l'action de peptidases appropriées et en fonction du site nerveux ou extra-nerveux, donne naissance à l'ACTH et à la β -lipotrophine avec la possibilité de sous-segmentation de chacun de ces composés. L'ACTH peut engendrer de l' α -MSH, la β -lipotrophine de la β -MSH, de la β -endorphine, de la metenképhaline (cinq acides aminés seulement). L'origine unique de ces peptides est-elle lisible par rapport à l'évolution? La différenciation des espèces, la variabilité des fonctions selon les organes (et partant de leurs récepteurs) sont-ils «responsables ou suiveurs» du découplage fléché vers tel ou tel neuropeptide ou hormone?

Quoi qu'il en soit, les connaissances sur les neuropeptides sont moins exhaustives que celles concernant les transmetteurs classiques. Les peptides sont libérés à partir de vésicules différentes de celles des «petits» neurotransmetteurs. Ainsi tant les modalités de libération que le mécanisme d'action de ces substances apparaissent d'une nature autre. Elles sont souvent *colocalisées* avec des transmetteurs «classiques». Il en est ainsi du VIP avec l'acétylcholine, de la somatostatine avec le GABA ou la noradrénaline, de la CCK avec la dopamine, etc. La discussion demeure pour savoir si ces peptides sont libérés avec le transmetteur classique ou ne le sont que dans certaines conditions de fonctionnement.

Peptides opioïdes. L'existence de récepteurs pour les substances opiacées dans le système nerveux central a conduit à rechercher des *ligands endogènes* de

ces récepteurs dont les effets sont antagonisés par la *naloxone*. On connaît trois catégories de peptides opioïdes: les endorphines, la *dynorphine* et les *enképhalines*. Il existe deux enképhalines qui sont des pentapeptides (*met-* et *leu*enképhalines). Les endorphines et la dynorphine sont des peptides plus longs, ils possèdent, en partie, la structure des enképhalines. Ces peptides sont présents dans différentes parties du système nerveux, y compris dans des interneurons de la corne dorsale de la moelle épinière. Ils exercent, en général, une action inhibitrice sur le versant postsynaptique (dépression des messages nociceptifs conduits par les fibres C jusqu'aux laminae I et II).

Substance P. La substance P est un neuropeptide de 11 acides aminés, qui appartient à la famille des *tachykinines*. Elle est présente dans plusieurs structures du système nerveux, en particulier dans les neurones des ganglions rachidiens dorsaux dont elle serait un des transmetteurs excitateurs de la sensibilité douloureuse. Sa libération, par les terminaisons des fibres C situées dans les laminae I et II, dépolarise les dendrites des neurones spinothalamiques de la lamina V.

D'autres neuropeptides, tels que le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), la *cholécystokinine* (CCK) ou la *neurotensine*, se rencontrent dans le système nerveux central (substance noire, cortex cérébral, etc.) et périphérique. Leurs fonctions sont complexes et parfois imprécises.

Aux côtés des transmetteurs «classiques» et des neuropeptides, une nouvelle catégorie de messagers intercellulaires est apparue récemment; celle des *messagers diffusibles*. L'exemple le mieux documenté est celui du *monoxyde d'azote* (NO). Une enzyme (*NO synthétase*) capable de produire ce messager existe dans le cerveau. Les fonctions du NO sont mal connues, sauf concernant son action vasorelaxante sur les artères cérébrales. La durée de vie extrêmement brève du NO en fait un messager d'un type nouveau. Certains voient en lui un candidat au rôle de *messager rétrograde*. Il transmettrait une information du neurone postsynaptique au neurone présynaptique et interviendrait dans la *potentialisation à long terme* au niveau des cellules hippocampiques (*apprentissage et mémoire explicites*).

Il est enfin une catégorie de molécules répondant très partiellement aux critères classiques des neurotransmetteurs. Il s'agit de *purines*, telles l'*adénosine* et l'*ATP*, ou d'acides aminés comme la *taurine*.

Récepteurs

L'action du neurotransmetteur libéré implique qu'il se fixe sur un *site spécialisé* de la membrane pré ou postsynaptique. Ce site spécialisé est une protéine, ou plutôt un complexe protéique qui «reconnaît» le neurotransmetteur. Ce complexe protéique est un récepteur.

Selon leur localisation dans la synapse, les récepteurs sont *postsynaptiques* ou *présynaptiques* (c'est-à-dire sur la terminaison axonale). Les récepteurs postsynaptiques permettent la transmission de l'information du neurone présynaptique au neurone postsynaptique. La fonction des récepteurs

présynaptiques est différente, elle est *modulatrice* de la libération des neurotransmetteurs. En général, un neurotransmetteur libéré exerce un rôle inhibiteur sur sa propre libération, grâce aux récepteurs présynaptiques (*autorécepteurs exerçant un rétrocontrôle négatif*).

Le récepteur, non le neurotransmetteur, détermine si une synapse est excitatrice ou inhibitrice. En effet, le récepteur «traduit» la fixation du transmetteur en termes d'ouverture de canaux ioniques ou de modifications métaboliques (action métabotrope). Le même transmetteur n'agit pas de façon univoque dans les différentes régions du système nerveux central et, ce, en fonction des récepteurs avec lesquels il interagit. Chaque transmetteur possède plusieurs sous-types de récepteurs, qui ont des effets distincts voire opposés.

On distingue deux principaux types de récepteurs membranaires: les *récepteurs canaux ou ionotropiques* et les *récepteurs couplés aux protéines G*. On décline ensuite des sous-types de familles et des sous-familles (voir aussi chapitre 1).

Récepteurs canaux ou ionotropiques

Il s'agit de complexes protéiques insérés dans la membrane phospholipidique capables, à la fois, de fixer de façon spécifique un neurotransmetteur et de modifier des conductances ioniques. Le mieux connu est le récepteur nicotinique de l'ACh mais les acides aminés excitateurs (Glu) et inhibiteurs (GABA, glycine) possèdent divers récepteurs canaux.

Le complexe protéique est formé par *cinq sous-unités* correspondant chacune à une chaîne polypeptidique. Il existe quatre chaînes différentes (α , β , γ , δ). La sous-unité α a une structure primaire, celle-ci est constituée par quatre segments (M_1 , M_2 , M_3 , M_4) possédant tous une portion *hélicoïdale a hydrophobe* donc en position transmembranaire. Hors l'hélice α , les autres parties de la structure primaire peuvent différer de sous-unités à sous-unités. Ces variations sont responsables des sites de liaison pour tel ou tel neurotransmetteur. De surcroît, dans la mesure où il existe plusieurs types ou sous-types de récepteurs pour ce neurotransmetteur, les réponses peuvent être d'amplitude, voire de polarités différentes et avoir des cinétiques distinctes, ce sont les *effets pléiotropes*.

La réponse postsynaptique à l'interaction neurotransmetteurs-récepteurs évolue dans le temps. Elle est en partie due au *temps de présence* du neurotransmetteur dans la fente synaptique. Par ailleurs la constante de vitesse de liaison de l'agoniste sur son récepteur associée à la valeur du KD de la réaction de liaison va faire que la très grande majorité des sites est *saturée*, pendant la milliseconde de présence du transmetteur dans la fente synaptique. Ces différents éléments produisent le *phénomène de désensibilisation*; très vite la réponse synaptique va s'atténuer et disparaître. C'est en particulier le cas pour le glutamate (récepteur AMPA et NMDA) et le GABA (récepteur GABAA). Dans le cas de l'ACh, au niveau de la jonction neuromusculaire, la désensibilisation est un phénomène très lent. La désensibilisation contribue à réguler la transmission des messages synaptiques.

Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine. C'est un complexe glycoprotéique

pentamérique de structure $\alpha_2, \beta, \gamma, \delta$. Chaque sous-unité contribue à la formation du canal central, mais seules les deux sous-unités α fixent deux molécules d'ACh (Fig. 2.17). La *nicotine*, alcaloïde du tabac, est le principal agoniste de ce récepteur canal. Alternativement l'*alpha-bungarotoxine*, une toxine extraite du venin de cobra (*bungarus multicinctus*), bloque le récepteur. Elle se fixe sur les sous-unités α et crée une paralysie des muscles somatiques (*action curarisante*). Chaque sous-unité est encodée par un gène différent. Cependant, les séquences des sous-unités présentent un degré élevé d'homologie. L'augmentation de perméabilité qui résulte de la fixation du transmetteur correspond à un réarrangement des sous-unités. Le canal du récepteur nicotinique n'est pas très sélectif puisqu'il laisse passer les ions Na^+ , K^+ et des ions divalents comme le calcium. Quoi qu'il en soit le courant synaptique ainsi produit instaure un PPSE ou, à la jonction neuromusculaire, un potentiel de plaque (PPE). Dès lors que ces «réponses locales postsynaptiques» sont liminaires, naissent un ou plusieurs potentiels d'action musculaires. Dans la myasthénie, maladie auto-immune, des protéines «antirécepteurs» nicotoniques provoquent la dégradation rapide du récepteur et installent une incapacité grave de contraction musculaire.

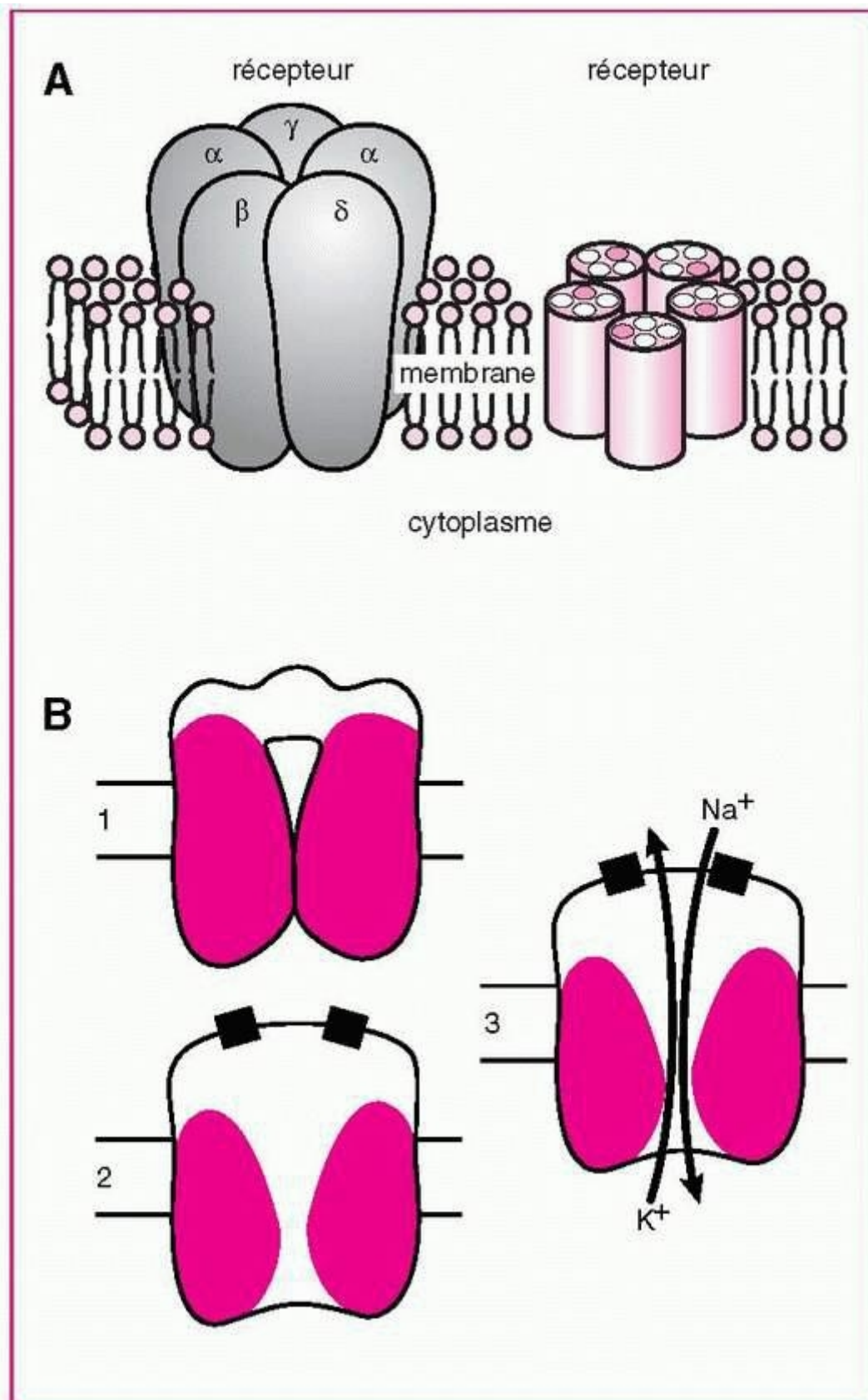


Figure 2.17 Structure et fonction du récepteur cholinergique nicotinique de la jonction musculaire.

A. Le récepteur nicotinique est constitué de cinq sous-unités protéiques

transmembranaires entourant le canal ionique; la structure primaire de chaque sous-unité comprend quatre segments qui possèdent une portion hélicoïdale a.

B. En l'absence de libération d'acétylcholine, le récepteur est au repos et laisse le canal fermé (1). La fixation de deux molécules d'acétylcholine entraîne une modification de la conformation du récepteur et l'ouverture du canal (2) qui laisse passer les ions sodium et potassium (3).

Les récepteurs canaux de l'acide glutamique. Ils présentent trois sous-types: kainate, AMPA et NMDA. Ce sont des pentamères, néanmoins ils peuvent compter dans la structure de leurs sous-unités un segment polypeptidique supplémentaire. Le L-glutamate est leur agoniste endogène mixte.

On a parfois regroupé sous le nom de *non-NMDA* les récepteurs kainates et AMPA. Les premiers, dont l'agoniste, l'acide kainique, est excitotoxique à certaines doses, ont un rôle mal connu dans le SNC. Les récepteurs AMPA (agoniste: α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionate) sont ubiquitaires, leur activation induit une augmentation de la conductance au Na^+ et partant génère des PPSE. Ils sont bloqués par le CNQX. Les récepteurs NMDA (agoniste: N-méthyl-D-aspartate) sont très répandus dans le système nerveux, mais sont plus concentrés dans des régions comme l'hippocampe, les noyaux gris centraux ou le cervelet. Leur activation augmente la conductance aux cations Ca^{++} et, à un moindre degré, au Na^+ . Le courant ionique entrant dépend également du potentiel membranaire. Il existe des bloquants de ces récepteurs comme le 5-AP. La mise en jeu des récepteurs NMDA dépolarise la région postsynaptique, mais la puissante entrée de Ca^{++} est susceptible d'entraîner des modifications *plus durables*. Elle est à la base de la *potentialisation à long terme* et possiblement, par l'activation de seconds messagers et d'enzymes (PKA, PKC, etc.), d'influences sur l'expression des gènes. De la sorte, des réseaux synaptiques sont *renforcés* voire s'édifient *de novo* (mémoire, apprentissage). Dans la LTP, il y a *synergie* entre les récepteurs AMPA et NMDA. Le glutamate libéré par les boutons présynaptiques de la collatérale de Schaffer active ces récepteurs sur la membrane postsynaptique des neurones CA_1 . Les canaux AMPA créent un flux entrant de Na^+ et une dépolarisation. Cet état chasse le Mg^{++} qui obstrue les récepteurs NMDA, perméabilise ses canaux et instaure le courant calcique entrant. Toutefois une activité «emballée» de ces récepteurs aboutit à la mort cellulaire par concentration anormale du Ca^{++} (ischémie, apoptose).

Les récepteurs canaux au GABA (dits GABA_A et GABA_C) et à la glycine. Ils ont respectivement des structures pentamériques très voisines de celle du récepteur nicotinique de l'ACh. Ces récepteurs modifient la conductance au chlore et engendrent des potentiels postsynaptiques inhibiteurs (PPSI). Ils sont ubiquitaires, avec une prédominance médullaire pour le récepteur à la glycine. Chacun possède des antagonistes caractéristiques, bicuculline et picrotoxine pour le récepteur GABA_A , strychnine pour celui de la glycine, trois substances connues pour leur action convulsivante.

Le muscimol est l'agoniste des récepteurs GABA_A . Celui-ci possède des sous-unités (α , β , γ , δ et plus récemment ϵ) qui fixent diverses molécules susceptibles

de *moduler* l'activité du canal. Parmi ces ligands, on distingue les *benzodiazépines* (*anxiolytiques*), qui amènent la coexpression des sous-unités α et γ , les *barbituriques* (*anesthésiques*) de α et β . L'*éthanol* interagirait via la sous-unité α_6 présente sur les cellules des grains du cervelet, ce qui pourrait être à l'origine de l'incoordination motrice (*ataxie*). L'*alcool* agirait sur la sous-unité γ . Les *stéroïdes* (*androstérone*, *progestérone*) facilitent la fixation du GABA et des benzodiazépines. Il existe, de surcroît, une synthèse de *neurostéroïdes* à partir des cellules gliales ou des neurones. Ces substances ont un *effet potentialisateur* via des sites distincts des barbituriques (effets sédatif et anesthésiant).

D'une façon générale, il se produit des interactions entre les différentes parties du complexe canal protéique: le GABA lié au récepteur influe sur les effets des ligands et réciproquement. On dénombre *plusieurs isoformes* des différentes sous-unités et, partant, une grande variété de combinaisons et de sous-types de récepteurs GABA_A. Cette diversité explique les fonctions non univoques des synapses GABAergiques dans le système nerveux.

Les récepteurs canaux GABAC ont la particularité de présenter une sous-unité dite ρ . Ces récepteurs sont perméants aux ions Cl^- . Cependant ils sont insensibles à la bicuculline, aux benzodiazépines et aux barbituriques. Ils sont essentiellement situés dans *la rétine*.

Les récepteurs canaux à d'autres neurotransmetteurs. Il existe ainsi un récepteur canal à la *sérotonine*, 5-HT₃, qui perméabilise des canaux aux ions Na^+ , K^+ et Ca^{++} . Plusieurs récepteurs, de type canal, sont proposés pour l'action des *purines*. L'ATP possède les récepteurs P₂X et P₂Z qui augmentent les conductances Na^+ , K^+ , Ca^{++} . Le P₂X est impliqué dans la transmission de messages douloureux.

Récepteurs couplés aux protéines G

Les récepteurs couplés aux protéines G (RpG) représentent la plupart des sites membranaires sur lesquels interagissent les neurotransmetteurs. Ils ont en commun un polypeptide fait de *sept hélices* α transmembranaires. Ce sont les boucles extracellulaires du peptide qui établissent la spécificité du RpG. Ces récepteurs sont *ubiquitaires* dans le SNC. Plus précisément ils assurent la transmission pour l'*acétylcholine* (récepteur muscarinique), les acides *aminés excitateur* (récepteurs du glutamate) et *inhibiteur* (récepteurs GABA_B), les *catécholamines* (dopamine, noradrénaline), *la sérotonine*, les *neuropeptides* et les *purines*.

D'une façon générale, le neurotransmetteur se fixe au *récepteur couplé à la protéine G* (pG) positionnée «en vis-à-vis» sur le versant intracellulaire de la membrane. La pG est formée de trois sous-unités, α , β et γ ; au repos, une molécule de guanosine diphosphate (GDP) est liée à la sous-unité α . L'activation du RpG provoque l'échange du GDP pour du GTP cytosolique. Il y a ensuite scission du complexe pG-GTP en deux parties: la sous-unité β , d'une part, et *la sous-unité α associée au GTP*. Cette dernière interagit avec des protéines effectrices. Celles-ci engendrent une cascade d'événements impliquant des «seconds messagers». Cet enchaînement rendra possible la

transmission postsynaptique.

Dans le cas le plus fréquent, le complexe α -GTP, dit protéine G excitatrice (Ge), active une *adénylcyclase* qui produit de l'*AMP cyclique* à partir de l'ATP. L'AMPc induit la formation d'une *protéine kinase A* (PKA). La PKA phosphoryle les canaux potassiques ou sodiques et modifie leur perméabilité d'ouverture ou de fermeture. Mais, dans d'autres cas, le complexe α -GTP est inhibiteur de l'*adénylcyclase* (Gi).

Dans d'autres neurones, ou cellules excitables, la cascade est différente. Le complexe α -GTP active une *phospholipase membranaire* (PLC). Celle-ci à partir du *phosphatidyl-inositol-4-5 diphosphate* (PIP_2) libère le *diacylglycérol* (DAG) et l'*inositol-1-4-5-triphosphate* (IP_3). Le DAG amène la formation de la *protéine kinase C* (PKC), messager qui contribue à la phosphorylation de canaux ou à la production de *monoxyde d'azote* (NO) par activation de la NO synthétase (potentialisation à long terme).

L' IP_3 diffuse dans le cytoplasme et va se fixer sur des récepteurs spécifiques du réticulum endoplasmique lisse. Ces récepteurs gouvernent des *canaux calciques*. Ainsi une sortie de Ca^{++} du réticulum dans le cytoplasme accroît la concentration du cation et favorise la formation d'une autre protéine kinase, la *calmoduline*. Autant de faits qui participent aux changements *durables* de la région postsynaptique. L'arrêt ou la régulation des événements mis en jeu par les pG est sous la dépendance d'enzymes de *déphosphorylation*: les *protéines phosphatases*. Une telle régulation est nécessaire car l'intervention des RpG génère une *amplification du signal*. L'activation d'un RpG aboutit à la phosphorylation d'un grand nombre de canaux. Si ce phénomène est d'un grand intérêt physiologique, en effet quelques signaux enclenchent le fonctionnement d'un réseau et son élargissement à d'autres, il ne doit pas, cependant, s'emballer. C'est le jeu de la *phosphorylation-déphosphorylation* des canaux sous-tendant les conductances qui autorise, ou non, la propagation de l'influx.

Le *récepteur muscarinique de l'acétylcholine* se rencontre dans le SNC (cortex, noyaux gris centraux) et dans le SNV, où il a été particulièrement étudié (jonction neuromusculaire lisse). Activé par la *muscarine*, alcaloïde extrait du champignon *amanita muscarina*, il est bloqué par l'*atropine*, extraite de la belladone. Ce sous-type de récepteur à l'ACh agit par l'activation des canaux potassiques. Celle-ci se fait directement via le complexe α -GTP sur le canal sans passer par les protéines kinases. L'ouverture du canal produit un courant sortant de K^+ et tend à *hyperpolariser* la membrane. L'effet inhibiteur de l'ACh sur la fréquence de contraction du muscle cardiaque s'explique de la sorte (*effet ralentisseur de la stimulation vagale*). On décrit plusieurs variétés du sous-type muscarinique (M_1 à M_5).

Les *récepteurs des acides aminés* ont des modalités d'intervention comparables. Les *récepteurs métabotropiques du glutamate* (mGlu) comprennent plusieurs isoformes allant de 1 à 8 et sont assez répandus dans le SNC (cortex, noyaux gris centraux). Les récepteurs mGluR₁ et mGluR₅ ont des agonistes spécifiques, l'ACDP, ou des antagonistes, le MCPG.

Leur action s'opère par une activation de l'IP₃ et de la DAG (mGluR₁, mGluR₅) ou via Gi en inhibant l'adénylcyclase. La résultante est une modulation de l'excitabilité neuronale grâce à la mise en jeu de canaux K⁺ et surtout Ca⁺⁺. Ces canaux calciques sont, de surcroît, potentiels dépendants et impliquent les types L et N. Leur mise en jeu contribue à l'établissement de décharges rythmiques ou oscillantes dans certains neurones (thalamus, noyau sous-thalamique, néostriatum). La présence de mGluR₁ et R₃ dans les neurones striataux *medium spiny* suggère leur participation à la régulation motrice. La stimulation de ces récepteurs, par des agonistes, induit sur des animaux «parkinsoniens», c'est-à-dire déplétés en DA, des *dyskinésies*.

Le récepteur GABA_B a un agoniste et un antagoniste spécifique, respectivement *le baclofen* et *le phaclofen*. Son activation entraîne une hyperpolarisation par augmentation de la conductance au K⁺ (phosphorylation du canal).

Les récepteurs aux catécholamines sont d'une grande diversité. Les premiers décrits, au niveau du SNV, sont les récepteurs α et β de la noradrénaline. L'analyse de leurs interactions avec le complexe α-pG conduit à différencier une protéine G *stimulatrice* (Gs) d'une pG *inhibitrice* (Gi). Cette «dissection» résulte de l'activation produite par la NA sur, respectivement, un récepteur β et un récepteur α₂.

Le récepteur β induit la formation d'un complexe α-pG *stimulateur* (Gs). Celui-ci active l'adénylcyclase et via l'AMPC suscite la synthèse de PKA. Cette dernière accroît la phosphorylation des canaux calciques du muscle cardiaque. Il s'ensuit une accélération de la fréquence de contraction de ce muscle (*effet de la stimulation des nerfs cardiaques sympathiques*). Alternativement la liaison de la NA à un récepteur α₂ favorise la formation d'un complexe α-pG *inhibiteur* (Gi). Gi inhibe l'adénylcyclase et la chaîne d'événements subséquents. En définitive, l'effet indirect vaut inhibition.

Dans le SNC, les récepteurs à la NA entraînent des variations de conductances tout autre. La stimulation des récepteurs β-adrénergiques n'interfère pas avec les canaux calciques mais inhibe l'ouverture des canaux au K⁺. Dès lors l'augmentation intracellulaire de K⁺ instaure un état de *dépolarisation* et élève l'excitabilité du neurone.

Les récepteurs dopaminergiques ont plusieurs sous-types, de D₁ à D₅. Ils sont particulièrement concentrés dans les régions des noyaux gris centraux et du cortex. En d'autres termes, ils sont naturellement présents dans les zones de projections des amas neuronaux dopaminergiques du mésencéphale: la substance noire (*pars compacta* ou A8, A9) et l'aire tegmento-ventrale (ATV ou A10). Les axones de ces neurones rejoignent, *par le faisceau médian du télencéphale (FMT)*, le néostriatum, le cortex préfrontal et le cingulum antérieur, formant les systèmes *méso-striatal* et *méso-cortico-limbique*. Les récepteurs D₁ et D₂, les plus étudiés dans les neurones striataux gabaergiques de sortie (cellules étoilées de taille moyenne ou *medium spiny*), sont mis en jeu, pour le D₁, par une protéine Gs avec activation de l'adénylcyclase, il est dit *excitateur*, alternativement le D₂, activant Gi, est *inhibiteur*. Beaucoup d'auteurs

admettent qu'il y a une ségrégation des récepteurs à DA dans les neurones GABAergiques du striatum, les D₁ sont présents sur les cellules contribuant à la voie directe, où sont colocalisées avec le GABA la substance P et la dynorphine, et les D₂ sur celles participant à la voie indirecte, où le GABA est colocalisé avec l'enképhaline (Gerfen) (voir «Fonctions motrice des noyaux gris centraux»).

Les récepteurs D₂, D₃ et D₄ ont de fortes analogies structurales. Les D₂ et les D₄ agissent via Gi et l'inhibition de l'AMPc. L'action de D₃ passe par des modifications de la conductance calcique. Ces récepteurs, comme leur chef de file, sont en général bloqués par les neuroleptiques (phénothiazines, halopéridol, flupentixol). Alternativement les récepteurs D₁ et D₅ ont des similitudes de structure et de fonction.

Lors de la déplétion en DA au plan expérimental par lésion du système nigro-striatal par la 6-OHDA chez le rat ou par le MPTP chez le singe et dans la maladie de Parkinson (MP) chez l'homme, il apparaît un dysfonctionnement caractéristique entre les neurones GABAergiques *medium spiny*, contribuant respectivement à la constitution des voies directe et indirecte.

Pour la voie directe, les neurones striataux porteurs de récepteurs D₁ hypostimulés présentent une diminution des marqueurs peptidiques: substance P et dynorphine. Pour la voie indirecte, l'hypostimulation des D₂ amène dans les cellules striatales une augmentation des marqueurs des enképhalines. Cependant, l'utilisation d'agonistes dopaminergiques fait apparaître une différence substantielle de réponses de la part des neurones porteurs des D₁ ou des D₂. Pour les premiers, la stimulation avec l'agoniste SKF 38393 rétablit le taux de SP et de dynorphine dans le neurone, mais emballe l'activité des IEGs (*immediate-early genes*) qui avait été réprimée en phase hypodopaminergique. Cette défreination (*up-regulation*) dépasse le seul jeu des IEGs (*c-fos*, *c-jun*) pour atteindre des gènes de réponses secondaires, donc à effet plus définitif. Il n'est pas exclu que cette modification génique participe à l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D₁ et au-delà à l'établissement d'anomalies «structurelles» dans le réseau responsable de l'activité dyskinétique produite par la LDOPAthérapie dans la MP. Dans le cas des récepteurs D₂, la baisse en DA striatale produit aussi une hypostimulation. Mais leur effet inhibiteur étant levé, l'expression de l'enképhaline s'accroît. L'utilisation d'un agoniste D₂, le quinpirole, rétablit un niveau normal de marqueurs et il n'y a pas de dérégulation des IEGs. Au total, l'hypodopaminergie striatale a une conséquence à plus long terme via la seule hypersensibilité des récepteurs D₁, les signaux de transduction qu'ils médient et la plasticité neuronale aberrante qui en découle.

Les récepteurs à la sérotonine (5HT) comprennent au moins cinq sous-types, de 5HT₁ à 5HT₅. Ils sont majoritairement localisés dans des zones du SNC: les noyaux du raphé, la substance grise périaqueducule, les noyaux gris centraux, le système limbique (amygdale). Cependant le 5HT₃ est un récepteur ionotropique. Parmi les autres on distingue diverses modalités d'action métabotropiques. Le 5HT_{1A}, présent dans le système limbique (hippocampe,

amygdale, septum) et dans le noyau du raphé, active l'adénylcyclase (Gs) et augmente la conductance au K^+ . Les sous-familles du $5HT_1$ B, D, E, F, inhibent la formation d'AMPC et sont présentes dans les noyaux gris centraux, le cervelet et le cortex cingulaire. Le $5HT_2$ intervient via l'IP3 et le DAG, et un second messenger particulier: l'acide arachidonique, les $5HT_4$ et $5HT_6$ par l'augmentation d'AMPC; ils sont tous présents dans le système limbique et les noyaux du raphé.

La plupart des récepteurs à 5HT se rencontrent sur les cibles des voies centrales sérotoninergiques dont les neurones se situent dans les noyaux du raphé du tronc cérébral. Une zone particulièrement riche en récepteurs $5HT_{1A}$ et $5HT_2$ correspond à l'hippocampe, et l'amygdale. Le LSD est un puissant agoniste de ces récepteurs. Il est logique de penser que ses effets sur la perception visuelle (hallucinations), sur l'humeur, les émotions résultent de la mise en jeu des neurones de ces régions.

Les récepteurs à l'histamine (imidazolamine) se rencontrent dans le SNC (hypothalamus, système limbique) et le SNV (paroi du tube digestif). Le récepteur H_1 a une action excitatrice via l'IP3 et le DAG (augmentation du Ca^{++} intracellulaire). Il intervient au niveau de l'hypothalamus postérieur dans l'éveil, les antihistaminiques induisant de la somnolence. Le récepteur H_2 , plus localisé dans le SNV, participe à des régulations comme celle de la sécrétion d'HCl par les cellules pariétales de l'estomac. Des inhibiteurs comme le Tagamet® bloquent les récepteurs H_2 présents sur cette cellule.

Les récepteurs aux neuropeptides représentent un ensemble d'une extrême variété eu égard au nombre croissant de peptides supposés transmetteurs. Deux groupes s'originalisent, celui des *takikinines* avec la substance P et celui des *endomorphines*.

La substance P, undécapeptide, est identifiée dans de nombreuses régions du SNC, mais son étude a été surtout conduite au niveau de la corne postérieure de la moelle, où elle est libérée par les terminaisons des fibres C qui conduisent les messages douloureux (Jessel et Iversen). Ces récepteurs, situés sur les dendrites des neurones spinothalamiques de la couche V, produisent, lors de leur activation, une dépolarisation par entrée de Ca^{++} (phosphorylation des canaux Ca^{++}). La *bradykinine*, molécule aussi impliquée dans la genèse de la douleur mais à la périphérie, agit de même sur les récepteurs nociceptifs.

Les *endomorphines* comprennent plusieurs substances distinctes, dérivées d'un gros précurseur, la *pro-opiomélanocortine*, qui se clive sous l'action de *peptidases*. On distingue la β -endorphine (hypothalamus et hypophyse), la dynorphine (noyaux gris centraux, cortex), les *enképhalines*: met et leu enképhaline (moelle épinière, noyaux gris centraux).

Les récepteurs aux peptides opioïdes sont présents dans les sites du SNC où les endomorphines sont les plus concentrées, qu'il s'agisse des corps cellulaires des neurones les synthétisant ou de leurs terminaisons. Il existe *trois sous-types de récepteurs*, κ (dynorphines), δ (enképhalines), μ (morphine) (Snyder). Ils sont bloqués par un antagoniste de la morphine: la *naloxone*. L'effet de l'activation de ces récepteurs entraîne une *hyperpolarisation* et une *inhibition*. La mise en jeu des interneurones enképhalinergiques et, partant, la libération du peptide

exercent un effet inhibiteur sur les neurones spinothalamiques, qui possèdent des récepteurs à la métenképhaline. C'est une forme d'analgésie centrale.

Cette modalité correspond aux «effets aigus» des endomorphines. En situation chronique, deux états se succèdent: *la tolérance puis la dépendance*. Ils ont été particulièrement étudiés sur les *neurones catécholaminergiques* porteurs de récepteurs aux opiacés: neurones noradrénergiques du locus coeruleus et dopaminergiques mésencéphaliques. *La tolérance* se caractérise par le recours à des doses plus élevées pour produire les mêmes effets. Deux mécanismes sont possibles, soit le *découplage* du récepteur aux opioïdes de la protéine G et de fait une désensibilisation, soit une *diminution* du nombre de récepteurs par internalisation. La dépendance s'instaure à plus long terme. Elle se manifeste lors de l'arrêt d'un traitement chronique de morphine, avec agitation, détresse, nausées, douleurs, fièvre. Chez l'animal, on a montré que ce syndrome *est concomitant d'un emballement des neurones du locus coeruleus*, excitation en rapport avec une augmentation de l'AMPc et de la PKA. Il s'agit d'un «rebond postinhibition» (*up-regulation*), qui s'interprète comme un phénomène d'adaptation entrant dans le cadre de l'homéostasie. Au-delà de la réponse immédiate, apparaissent des changements plus durables. Des gènes à expression rapide tels *c-fos*, *c-jun* (*IEGs*) possèdent un motif (*CRE*) dans leur région régulatrice. La phosphorylation accrue du *facteur transcriptionnel* (*CREB*) par la PKA, sous l'action de l'AMPc, amène *CRE* à transcrire les protéines *c-fos* et *c-jun*. Ces dernières forment un hétérodimère qui, à son tour, régule l'expression d'autres gènes. De là, divers ARNm coderont pour les pG, l'adénylcyclase, les canaux K⁺. La formation de *synapsine* ou la modification de l'expression de gènes à réponse *secondaire* installent, de façon chronique, la dépendance.

Les récepteurs purinergiques à l'adénosine soit diminuent l'activité de l'adénylcyclase et hyperpolarisent (A₁) ou augmente la production d'AMPc (A₂). On les rencontre dans les noyaux gris centraux et la moelle épinière. *Les méthylxanthines* (caféine, théophylline) sont des *antagonistes* des récepteurs à l'adénosine (A₁) et ont une action stimulante sur le SNC (éveil).

Mécanismes d'action des médicaments psychotropes

On appelle médicaments psychotropes les médicaments qui agissent spécifiquement sur le système nerveux central. Parmi eux se distinguent plusieurs grandes catégories: les médicaments traitant l'anxiété et l'insomnie (anxiolytiques, hypnotiques), ceux agissant sur la dépression (antidépresseurs) et les médicaments visant une action sur les symptômes des psychoses (neuroleptiques). Chacune de ces classes fait appel à des mécanismes d'action différents au niveau des synapses, mais par des mécanismes distincts.

Les médicaments anxiolytiques sont représentés par les *benzodiazépines*, dont le prototype est le diazépam (Valium®). Ces substances agissent au niveau du récepteur du GABA, et plus précisément sur le récepteur GABA_A. Ce récepteur est un récepteur complexe qui possède des sites de fixation pour le GABA, mais également pour les barbituriques et les benzodiazépines. Les sites de fixation des trois ligands (GABA, barbituriques et benzodiazépines) sont indépendants, mais

ils interagissent les uns avec les autres. Les barbituriques et les benzodiazépines se fixent sur deux des sous-unités et permettent une fixation plus efficace du GABA. Leur action entraîne donc une entrée plus importante d'ions chlore (voir *supra*).

Les *antidépresseurs* appartiennent à deux grandes catégories. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) agissent en empêchant la dégradation des monoamines par l'enzyme monoamine-oxydase (MAO). Ils sont moins utilisés aujourd'hui. La catégorie la plus utilisée est constituée par les antidépresseurs tricycliques (Anafranil®, Tofranil®, etc.). Les tricycliques ont des actions complexes au niveau des synapses centrales, comme l'amphétamine et la cocaïne, ce sont des inhibiteurs de la «recapture» des différentes monoaminergiques (NA, DA, 5HT). Ce mécanisme augmente la disponibilité des neurotransmetteurs au niveau des synapses et accroît leur efficacité. Il en résulte un effet bénéfique sur les dépressions. Mais d'autres mécanismes interviennent. L'effet des antidépresseurs ne se manifeste cliniquement qu'au bout de 2 à 3 semaines et suggère une action à long terme sur les récepteurs des monoamines (modification de leur densité ou de leur affinité). Les antidépresseurs tricycliques entraînent une diminution de la densité des récepteurs des monoamines, aussi bien postsynaptiques que présynaptiques (récepteurs β -adrénergiques et sérotoninergiques 5HT₂). L'action sur les récepteurs présynaptiques est importante car elle induit une augmentation de la libération des monoamines, accroissant ainsi l'efficacité synaptique. Les nouveaux antidépresseurs deviennent de plus en plus sélectifs, n'interagissant qu'avec un seul système de neurotransmetteur (tels le Prozac® ou le Deroxat®, inhibiteurs de la recapture de la 5HT).

Les *neuroleptiques* bloquent les récepteurs dopaminergiques, ce sont des antagonistes dopaminergiques. Il existe plusieurs sous-types de récepteurs dopaminergiques (D₁ à D₅, tous métabotropiques). Les différentes catégories de neuroleptiques bloquent de manière préférentielle l'un ou l'autre de ces récepteurs. Le récepteur D₂ est une cible privilégiée des neuroleptiques (phénothiazine, halopéridol). L'affinement de la spécificité de blocage des récepteurs D₁, D₂ ou D₃ par des nouveaux neuroleptiques rend compte d'une meilleure précision d'effets anti-hallucinatoires ou sédatifs dans les états psychotiques. De surcroît, ces nouvelles molécules produisent moins de syndromes extrapyramidaux, complications secondaires fréquentes et majeures des neuroleptiques.

Retour au début

SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

Le système nerveux végétatif (SNV) a un rôle de commande sur les fonctions viscérales de l'organisme. Le SNV contrôle le rythme cardiaque, le fonctionnement du tube digestif, celui de la vessie, etc. Il participe à de multiples régulations: pression artérielle, température corporelle, etc. Dans ces régulations, l'activité du SNV est elle-même modulée par d'autres parties du système nerveux, comme le tronc cérébral, l'*hypothalamus*, et certaines parties du système limbique. Ces circuits à composante haute sont mis en jeu

de façon réflexe. L'information acquise par des récepteurs viscéraux gagne ces «centres» (tronc cérébral, hypothalamus) et la réponse appropriée qu'ils élaborent est transmise à la périphérie grâce aux fibres effectrices du SNV.

Une caractéristique majeure du SNV est sa capacité à répondre *rapidement* aux sollicitations. Ces réponses restent certes moins rapides que dans les circuits réflexes de la moelle. Néanmoins, le SNV est capable de déclencher des réponses en quelques secondes, lorsqu'il s'agit du rythme cardiaque ou de la pression artérielle.

Anatomie fonctionnelle du système nerveux végétatif

Le système nerveux végétatif est lui-même divisé en deux grands systèmes: *le système orthosympathique (encore appelé sympathique) et le système parasympathique.*

Système orthosympathique (Fig. 2.18)

Les fibres sympathiques efférentes quittent la moelle épinière entre les segments D1 et L2 et constituent *une chaîne sympathique paravertébrale* qui longe la colonne vertébrale. C'est à partir de cette chaîne paravertébrale que se distribuent les fibres sympathiques vers les organes qu'elles innervent.

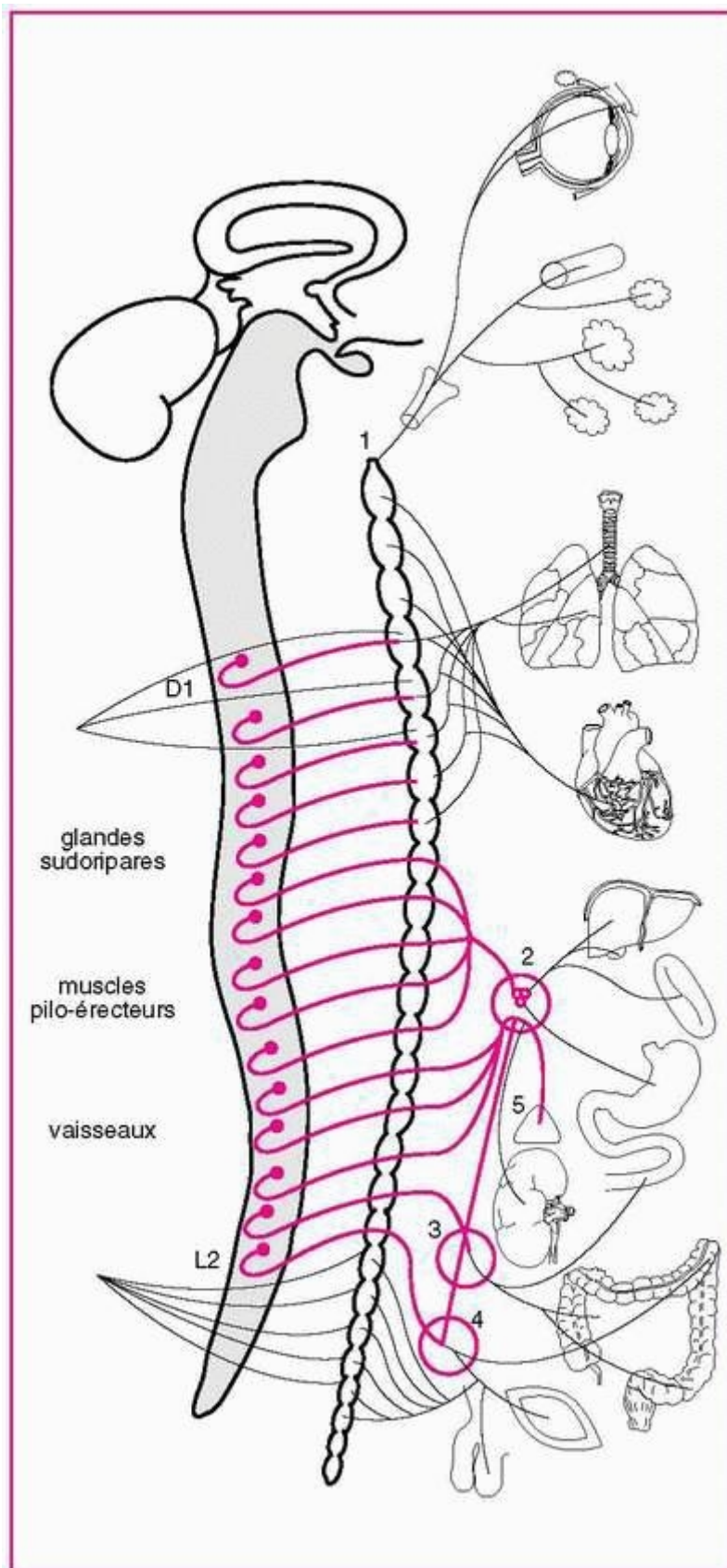


Figure 2.18 Représentation schématique du système orthosympathique. Les fibres préganglionnaires sont issues de la moelle des niveaux D1 à L2 (lignes pleines). Les fibres postganglionnaires (en pointillés) innervent de nombreux organes intra-abdominaux, ainsi que les vaisseaux sanguins, les glandes

sudoripares et les muscles piloérecteurs. Le relais synaptique se situe soit dans la chaîne ganglionnaire paravertébrale (1) soit dans les ganglions prévertébraux: cœliaque (2), mésentérique supérieur (3), mésentérique inférieur (4). Noter l'innervation de la glande médullosurrénale (5).

Le circuit de base du système sympathique est constitué de deux neurones: un neurone préganglionnaire et un neurone postganglionnaire. Les neurones préganglionnaires sont situés dans la partie dite intermédiolatérale de la moelle épinière. Leurs axones quittent la moelle par une racine ventrale. Ces fibres sont des fibres myélinisées de type B et des fibres non myélinisées de type C. Les fibres sympathiques abandonnent ensuite le nerf rachidien en constituant un *rameau communicant blanc*. Les fibres sympathiques ont alors trois destinations possibles:

- établir une synapse, avec le neurone sympathique postganglionnaire dans le ganglion paravertébral;
- continuer dans la chaîne sympathique vers le haut ou le bas et établir une synapse dans un autre ganglion;
- emprunter l'un des nerfs sympathiques pour établir une synapse dans un ganglion prévertébral, situé à distance de la chaîne sympathique paravertébrale.

La synapse entre neurones pré et postganglionnaires est soit située dans l'un des ganglions de la chaîne sympathique, soit dans un ganglion prévertébral. À partir de ces ganglions, l'axone du neurone postganglionnaire (fibre C non myélinisée) se dirige vers l'organe qu'il innerve.

Certaines fibres postganglionnaires «retournent» dans les nerfs rachidiens par l'intermédiaire des *rameaux communicants gris*. Elles assurent l'innervation sympathique des vaisseaux sanguins, des glandes sudoripares et des muscles érecteurs des poils.

Bien que le système sympathique innerve l'ensemble des segments du corps, il existe une *fusion* de certains ganglions. C'est le cas des ganglions cervicaux supérieur (C1-C4), moyen (C5-C6), étoilé (C7-C8-D1). Les neurones contrôlant un organe donné sont distribués sur plusieurs segments médullaires. Par exemple, les neurones innervant la glande médullosurrénale sont distribués de D4 à D12.

L'innervation sympathique de la *glande médullosurrénale* représente un cas particulier. Les neurones sympathiques préganglionnaires se terminent directement sur les cellules chromaffines de la médullosurrénale qui produisent des *monoamines* (noradrénaline, adrénaline). Ces cellules sont donc l'équivalent de neurones postganglionnaires, mais elles se sont spécialisées dans une sécrétion monoaminergique de type hormonal, au lieu d'innervier de façon «synaptique» les viscères.

Système parasympathique (Fig. 2.19)

La structure anatomique du système parasympathique est très différente de

celle du système orthosympathique. Les neurones parasympathiques sont situés dans les noyaux d'Edinger-Westphal (III), les noyaux salivaires supérieur (VII) et inférieur (IX), le noyau moteur dorsal et le noyau ambigu (X), et la partie intermédiaire des segments S2 à S4 de la moelle sacrée. Les fibres parasympathiques quittent le système nerveux soit par les nerfs crâniens, soit par les 2^e, 3^e et 4^e nerfs sacrés. Une grande majorité des fibres parasympathiques est contenue dans *le nerf pneumogastrique (vague, X)*. Ce nerf assure l'innervation du cœur, des poumons, des bronches, du foie, du pancréas et d'une grande partie du tube digestif. *Le noyau moteur dorsal* fournit essentiellement une innervation glandulaire (pharynx, larynx, organes thoraciques et abdominaux), alors que le *noyau ambigu* donne le contingent des fibres bradycardisantes. Des fibres contenues dans d'autres nerfs crâniens assurent l'innervation parasympathique de l'œil (III), des glandes lacrymales et nasales, des glandes salivaires sous-maxillaires et sublinguales (VII), des glandes parotides (IX). Les fibres sacrées innervent la partie terminale du côlon, la vessie et les organes génitaux externes.

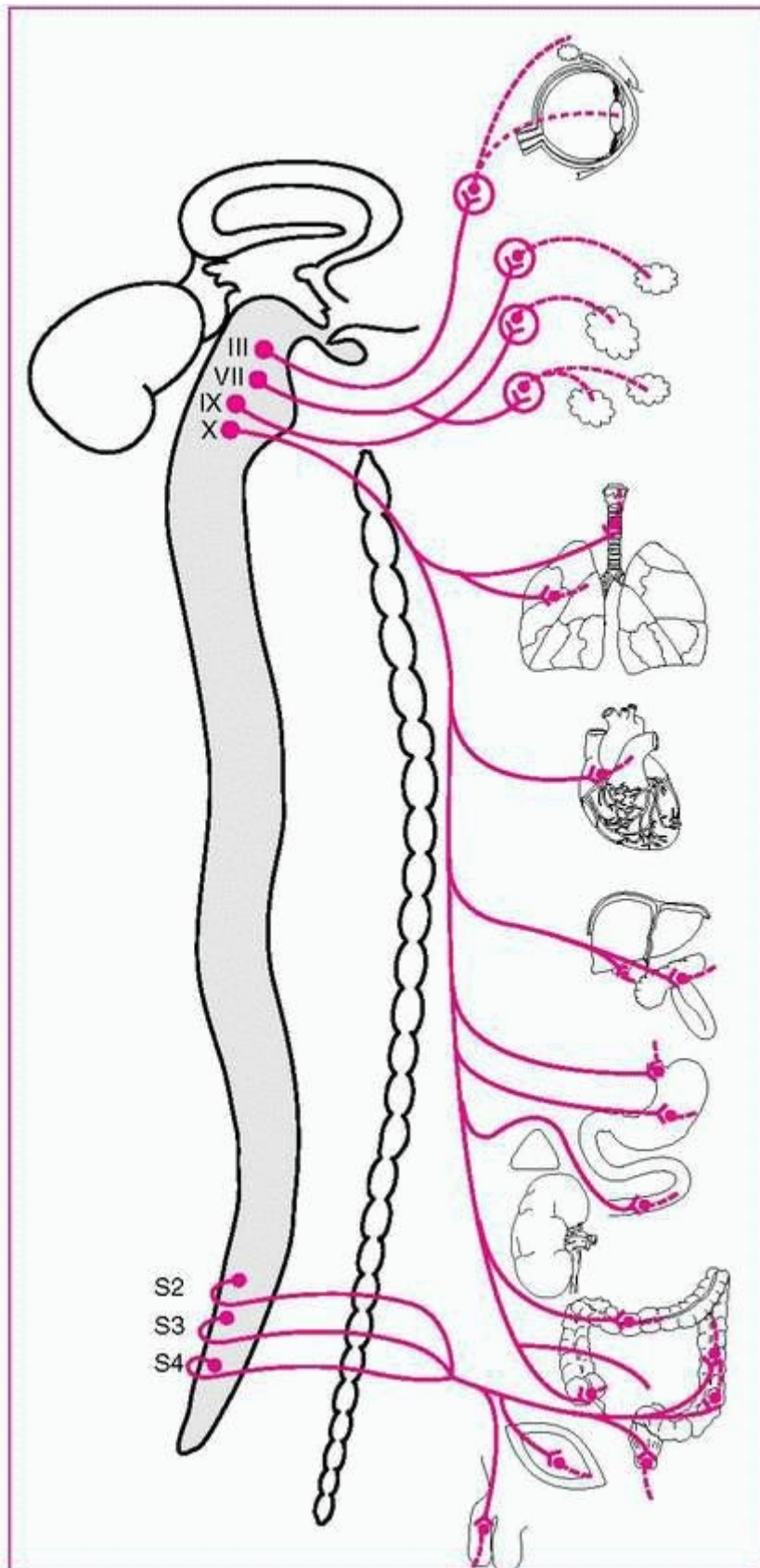


Figure 2.19 Représentation schématique du système parasympathique. Fibres préganglionnaires (lignes pleines). Fibres postganglionnaires (lignes pointillées).

L'innervation parasympathique postganglionnaire de la région céphalique

provient des ganglions *ciliaire* (innervation de l'œil), *ptérygo-palatin* (innervation des glandes lacrymales, du nez et du pharynx), *sous-maxillaire et otique* (innervation des glandes salivaires et de la cavité buccale). Pour le reste du système parasympathique, le neurone préganglionnaire atteint directement l'organe cible (mis à part quelques exceptions). Le ganglion est situé à côté, voire dans la paroi même de l'organe (*ganglion pré ou paraviscéral*). Le neurone postganglionnaire est très court, contrairement au système orthosympathique.

Si, en général, les systèmes ortho et parasympathiques sont *antagonistes* par les effets qu'ils exercent sur les organes cibles, ils peuvent agir de *manière coordonnée, coopérative et même synergique*. Tous les organes ne reçoivent pas une double innervation: les muscles lisses arrecteurs des poils et les glandes de la peau (sudorales et sébacées) n'ont qu'une innervation sympathique, quant à l'innervation parasympathique des vaisseaux sanguins, elle est très réduite.

Fibres afférentes d'origine viscérale et réflexes viscéraux

Moins bien connues que les fibres efférentes effectrices, les fibres afférentes, le plus souvent amyéliniques, ont leurs corps cellulaires situés dans le ganglion rachidien. Les branches centripètes ont leurs extrémités viscérales qui jouent le rôle de récepteur. Les récepteurs ainsi positionnés dans les viscères sont activés (naissance de potentiel de récepteur) par des variations de tension ou de pression. Ces phénomènes ajoutés à d'autres, telles des modifications de concentrations chimiques, sont susceptibles, dès lors qu'ils sortent du registre normal, d'engendrer des messages douloureux. Certaines fibres d'ailleurs ont une fonction nociceptrice.

L'information arrive, par la racine dorsale, jusqu'à la partie superficielle de la corne dorsale, ainsi qu'aux couches (*laminae*) V et X de la moelle. Elle est alors relayée vers d'autres neurones et en priorité les neurones effecteurs du SNV situés dans *la partie intermédiolatérale*. L'arc réflexe est ainsi bouclé (Fig. 2.20). La plupart des réflexes viscéraux se déroulent *sans* participation consciente.

Toutefois, des stimulations intenses des *nocicepteurs* s'accompagnent d'une «émergence» à la conscience. C'est le cas dans les lésions de viscères abdominaux (ulcère, occlusion, ischémie, cholécystite, etc.). La signalisation douloureuse conduite par les fibres afférentes viscérales excite les neurones spinothalamiques de la couche V. La sensation algique atteint alors les régions hautes. Les neurotransmetteurs des fibres afférentes d'origine viscérale entrent dans un large spectre: glutamate et divers peptides (VIP, substance P, bombésine, CCK, CGRP, galanine).

Neurotransmetteurs et récepteurs dans le système nerveux végétatif

Neurotransmetteurs

Le concept de la *neurotransmission* (ou de *médiation chimique*: O. Loewi, 1921) a été d'abord élaboré dans le système nerveux végétatif, avant d'être transposé au système nerveux central. La transmission synaptique dans le SNV et sa pharmacologie sont désormais bien connues. Ces connaissances ont

débouché sur de nombreuses applications thérapeutiques. Il faut distinguer les phénomènes intervenant dans la neurotransmission aux niveaux pré et postganglionnaires. Dans le SNV, tous les neurones préganglionnaires, qu'ils soient ortho ou parasympathiques, sont *cholinergiques* (Fig. 2.21). L'ACh a un effet excitateur sur les neurones postganglionnaires. Les neurones préganglionnaires sympathiques contiennent également des neuropeptides (enképhalines, substance P, LH-RH, somatostatine, etc.).

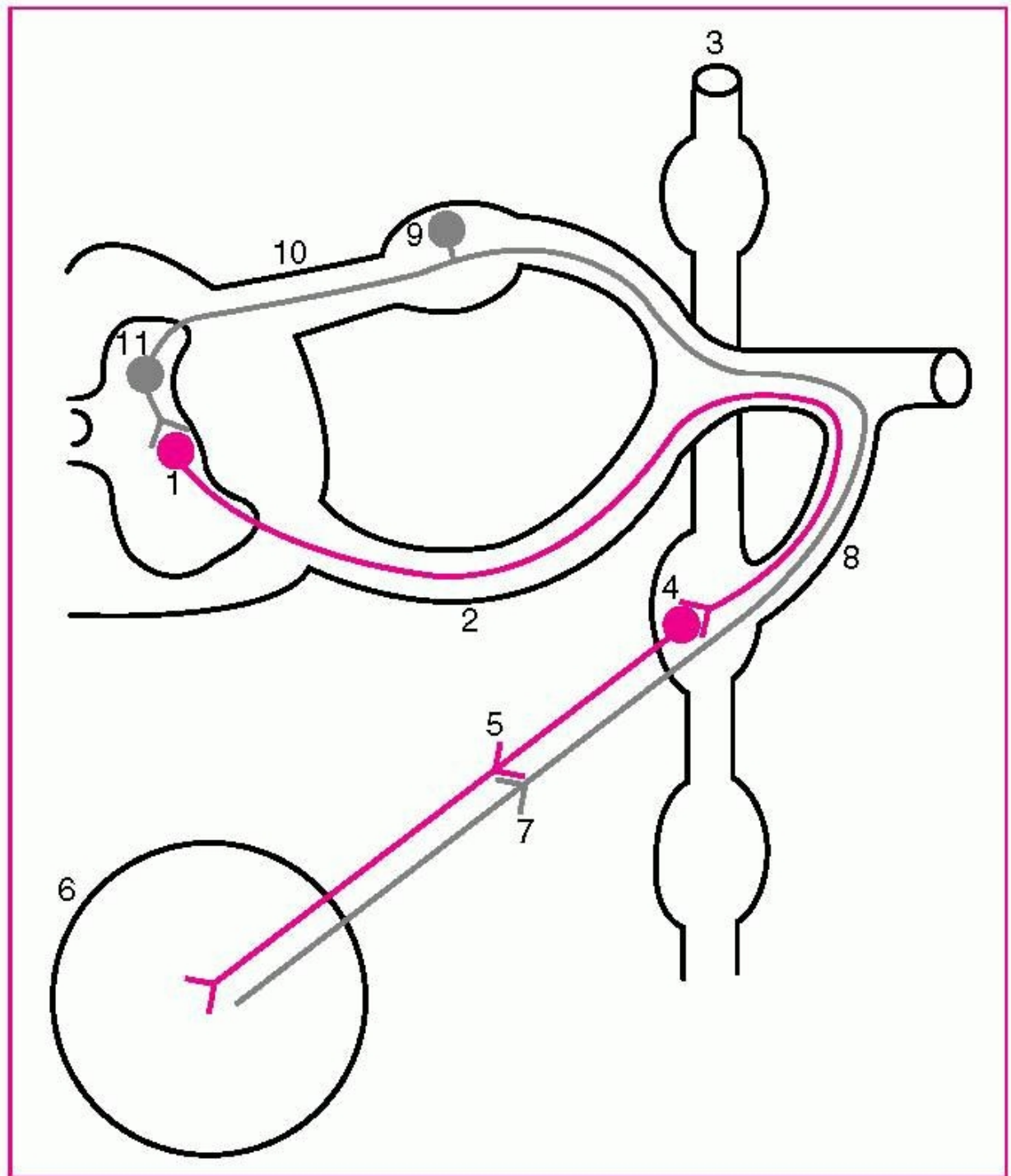


Figure 2.20 Organisation anatomique du SNV, support du fonctionnement des réflexes viscéraux. Le neurone effecteur du SNV est situé dans la colonne intermedio-latérale de la moelle (1). Son axone quitte la moelle par une racine

ventrale (2) et fait relais dans un ganglion de la chaîne paravertébrale (3) avec un second neurone (4) dont l'axone (5) innerve l'organe cible (6). L'organe cible est innervé, au plan sensitif, par un neurone situé dans le ganglion dorsal (9). L'information afférente (7) passe par le rameau communicant blanc (8) et la racine dorsale (10), pour se terminer sur un interneurone médulaire (11). Le neurone effecteur est informé de l'état de l'organe cible, et peut en moduler le fonctionnement grâce à cette voie réflexe.

Au niveau postganglionnaire, la situation est plus complexe: les neurones postganglionnaires parasympathiques sont aussi *cholinergiques*, tandis que les neurones postganglionnaires orthosympathiques sont *noradrénergiques*, hormis quelques exceptions (glandes sudoripares et certains vaisseaux). Les neurones postganglionnaires sympathiques contiennent des *neuropeptides*: la somatostatine (pour l'innervation de la paroi du tube digestif), le neuropeptide Y (pour l'innervation des vaisseaux). Les fibres postganglionnaires comportent de nombreuses varicosités qui sont le lieu de synthèse et probablement de libération des neurotransmetteurs, sous l'influence des ions calcium.

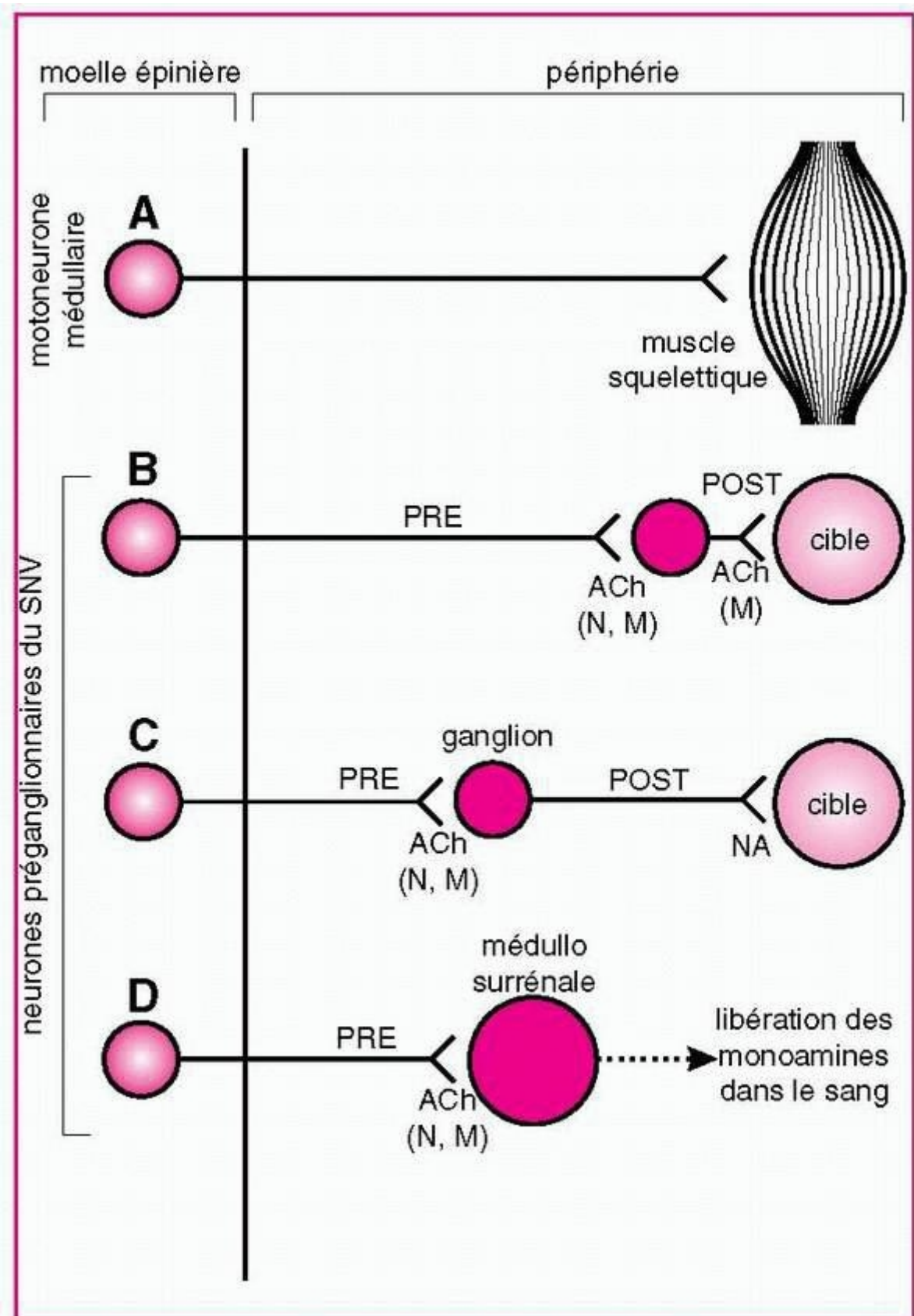


Figure 2.21 Organisation des synapses effectrices somatiques et viscérales. L'organisation de l'unité motrice (motoneurone médullaire et muscle squelettique) est indiquée en (A). Comparaison avec l'organisation des systèmes parasympathique (B), sympathique (C) et de la médullosurrénale (D).

PRE: neurone préganglionnaire

POST: neurone postganglionnaire

ACh: acétylcholine

N: effet nicotinique

M: effet muscarinique

NA: noradrénaline

A: adrénaline

L'acétylcholine est synthétisée à partir de la choline et de l'acétyl-CoA sous l'influence d'une enzyme, la choline-acétyltransférase (ChAT). Après la synthèse une partie de l'ACh demeure dans le cytoplasme et une autre est incluse dans les vésicules. Une fois libérée par exocytose des vésicules, l'ACh a une durée de vie très courte: elle est dégradée par l'enzyme acétylcholinestérase (AChE). La choline, qui résulte de la dégradation, est recaptée (*uptake actif de choline*) par les terminaisons. Elle est utilisée pour une nouvelle synthèse d'ACh. L'action de l'ACh est très brève.

La synthèse de la noradrénaline (NA) est plus complexe. La noradrénaline représente une des étapes ultimes de la synthèse des catécholamines. Grâce à la tyrosine hydroxylase, la tyrosine est transformée en DOPA, laquelle par hydroxylation successive donne la dopamine (DA) puis la noradrénaline (NA). La méthylation de la NA aboutit à l'adrénaline. Une fois libérée, la noradrénaline est éliminée par trois mécanismes d'importance décroissante:

- recapture par les terminaisons nerveuses;
- diffusion dans l'espace extracellulaire;
- dégradation enzymatique par la monoamine-oxydase ou la catéchol-O-méthyltransférase.

La noradrénaline sécrétée dans les organes cibles a, comme l'ACh, une durée de vie courte. En revanche, la NA et l'adrénaline, libérées à partir de la médullosurrénale, passent dans la circulation et manifestent plus longuement leurs effets (10 à 30 secondes).

Récepteurs du système nerveux végétatif

Les transmetteurs, libérés par le système nerveux végétatif (SNV), agissent par l'intermédiaire de récepteurs situés sur les membranes des cellules des organes cibles. Ce sont des protéines intégrées dans la membrane cellulaire (voir supra). La fixation du transmetteur (ACh ou NA) sur ces récepteurs entraîne des modifications de la membrane. Elles se traduisent, pour les récepteurs ionotropiques, par des modifications de perméabilité à certains ions (modifiant ainsi le potentiel membranaire de la cellule cible) et, pour les récepteurs métabotropiques, par l'activation de certains systèmes enzymatiques (comme l'adénylcyclase), modulant diverses activités dans la cellule cible (cascade

d'événements via les seconds messagers). Le type de récepteur détermine l'effet biologique.

Les récepteurs de l'ACh sont classés en deux sous-types: *les récepteurs muscariniques* et *les récepteurs nicotiniques*. Les *récepteurs muscariniques* se retrouvent sur les cellules cibles des neurones postganglionnaires du système parasympathique. Les *récepteurs nicotiniques* sont présents au niveau des synapses ganglionnaires; ils sont localisés aussi bien sur les corps cellulaires des neurones postganglionnaires sympathiques que parasympathiques. Les cellules ganglionnaires portent également des récepteurs muscariniques. La stimulation préganglionnaire entraîne un PPSE rapide nicotinique suivi d'un PPSE lent muscarinique (Libet).

Les agents qui agissent comme l'acétylcholine sont appelés parasympathomimétiques. Ils agissent au niveau des organes effecteurs sur des récepteurs de *type muscarinique*. C'est le cas de substances comme la muscarine ou la *pilocarpine*, qui sont des agonistes muscariniques. D'autres substances potentialisent l'action parasympathique en empêchant la dégradation de l'acétylcholine. Ces produits (*néostigmine*, *physostigmine*, DFP) inhibent l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine (l'acétylcholinestérase) et augmentent ainsi la quantité d'acétylcholine disponible au niveau de la synapse. Les effets parasympathiques sont bloqués par des antagonistes muscariniques tels que l'*atropine* ou la *scopolamine*. L'action muscarinique de l'acétylcholine au niveau de ses cibles se fait par le relais de plusieurs types de récepteurs: M_1 (sécrétion acide de l'estomac), M_2 (ralentissement du cœur, innervation des glandes lacrymales et salivaires). Il existe d'autres types de récepteurs (M_3 , M_4 , M_5), dont la fonction est moins bien connue.

Des synapses cholinergiques sont également présentes dans les ganglions. Les terminaisons des neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques libèrent de l'acétylcholine. Celle-ci agit sur les ganglions par l'intermédiaire de récepteurs nicotiniques et muscariniques. Les agonistes nicotiniques excitent simultanément les systèmes sympathique et parasympathique à l'échelle ganglionnaire (Libet). La nicotine ne peut stimuler les organes effecteurs bien qu'innervés par le système parasympathique, ceux-ci portant seulement des récepteurs muscariniques. L'acétylcholine est, en revanche, active aussi bien sur les récepteurs muscariniques que nicotiniques.

Les récepteurs adrénergiques sont divisés en deux familles, α et β , chacune étant elle-même subdivisée en sous-familles: α_1 , α_2 , et β_1 , β_2 . Certains récepteurs ont une localisation strictement postsynaptique (α_1), d'autres ont une présence pré et postsynaptique (α_2). La noradrénaline active surtout les récepteurs α , moins les β . En revanche, l'adrénaline stimule les récepteurs α et β de manière égale. La proportion relative des différents types de récepteurs sur les organes cibles détermine évidemment leur degré de sensibilité à la NA ou à l'adrénaline. Ainsi, la stimulation des récepteurs α_1 entraîne une vasoconstriction, celle des récepteurs α_2 une vasodilatation, celle des récepteurs β_1 une tachycardie, etc.

Les agents pharmacologiques qui agissent comme la noradrénaline sont appelés *agents sympathomimétiques*. Ces agents sont actifs sur les organes

effecteurs adrénergiques. Ce sont des agonistes des récepteurs adrénergiques. L'adrénaline et la méthoxamine entrent dans ces catégories. La durée d'action de ces substances est très variable: 1 à 2 minutes pour l'adrénaline, mais 30 minutes à plusieurs heures pour la plupart des autres sympathomimétiques. À côté de substances capables d'agir sur l'ensemble des récepteurs, certaines substances plus spécifiques n'activent qu'une sous-famille de récepteurs. C'est le cas par exemple de la phényléphrine, qui agit sur les récepteurs α , de l'isoprénaline sur les récepteurs β , du salbutamol sur les récepteurs β_2 , etc.

Inversement, d'autres substances bloquent les récepteurs, ce sont des antagonistes des récepteurs adrénergiques. Ainsi, les récepteurs α sont bloqués par la phénoxybenzamine et la phentolamine, les α_1 par la prazosine, les α_2 par la yohimbine, alors que le propranolol bloque les récepteurs β , le practolol les β_1 . Ces récepteurs sont couplés à différents systèmes de seconds messagers: α_1 stimulant la voie IP_3/DAG , α_2 inhibant, par G_i , la voie de l' AMP_c , β au contraire la stimulant par G_e .

D'autres mécanismes autorisent l'action sur les terminaisons sympathiques. On provoque en particulier la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses à partir des vésicules synaptiques, grâce à des substances comme l'éphédrine, la tyramine et l'amphétamine. Ces produits sont donc des sympathomimétiques indirects. En outre, l'amphétamine et la cocaïne inhibent la recapture de DA et NA.

La transmission ganglionnaire est bloquable par des agents dits *ganglioplégiques*, comme le tétraéthylammonium, l'hexaméthonium, le pentolinium. Ces substances, dont l'action est souvent difficile à contrôler, entraînent un blocage des systèmes sympathique et parasympathique.

Mise en jeu du système nerveux végétatif

Les effets de la stimulation des systèmes sympathique ou parasympathique sont complexes et dépendent de l'organe concerné (Tab. 2.2). S'il existe une forme de *dualisme fonctionnel* entre systèmes ortho et parasympathique, l'organisation du SNV dépasse ce cadre réducteur. De surcroît, la stimulation d'un système entraîne des effets excitateurs sur certains organes mais inhibiteurs sur d'autres.

Effets sur l'œil

La stimulation orthosympathique provoque une contraction des fibres radiaires de l'iris et donc une dilatation pupillaire (*mydriase*). Ce type d'innervation provient du *ganglion cervical supérieur*. La noradrénaline agit par l'intermédiaire de récepteurs α . L'interruption de l'innervation sympathique entraîne un syndrome de *Claude Bernard-Horner* (myosis, ptosis, énophtalmie, vasodilatation de l'hémiface). Alternativement l'irritation du sympathique cervical induit, parfois, un syndrome inverse dit de *Pourfour du Petit* (mydriase, énophtalmie, élargissement de la fente palpebrale, pâleur de l'hémiface).

La stimulation parasympathique entraîne une contraction du sphincter de l'iris et

donc une constriction pupillaire. Cette innervation provient du ganglion ciliaire. L'acétylcholine agit par l'intermédiaire de récepteurs muscariniques. Les nerfs parasympathiques sont mis en jeu de façon réflexe lors de l'éclairement de l'œil. Ils déclenchent une diminution du diamètre pupillaire (myosis) et, donc, de la quantité de lumière qui atteint la rétine. La mise au point de l'image visuelle est contrôlée par le système nerveux parasympathique: la stimulation parasympathique instaure une contraction du muscle ciliaire, laquelle entraîne une augmentation de la *convexité du cristallin*, utilisée pour la mise au point sur des objets proches. Dans les cas de syphilis tertiaire du système nerveux, la réponse pupillaire réflexe à la lumière est abolie, alors que le réflexe d'accommodation est préservé: c'est le signe *d'Argyll-Robertson*.

Glandes nasales, lacrymales et salivaires

Ces glandes produisent des sécrétions contrôlées par le système nerveux parasympathique. Sa stimulation déclenche une sécrétion abondante riche en eau, en sels et en amylase. Les glandes digestives de la partie supérieure du tube digestif sont également sous contrôle parasympathique.

Inversement, *l'innervation des glandes sudoripares* est essentiellement orthosympathique. La stimulation sympathique entraîne une sécrétion abondante de sueur. Cette innervation sympathique fait exception à la règle puisqu'elle est cholinergique.

Tube digestif

Le tube digestif possède un réseau nerveux intrinsèque appelé *plexus intramural* (véritable système nerveux *autonome* avec les plexus sensitivo-moteurs de Meissner et d'Auerbach). Ce système est surtout sensible à la stimulation parasympathique qui augmente le péristaltisme et relâche les sphincters, accélérant ainsi la progression du contenu alimentaire du tube digestif. Une forte stimulation sympathique a des effets opposés: inhibition du péristaltisme et contraction des sphincters, donc ralentissement du bol alimentaire. La défécation relève d'un réflexe parasympathique mais, comme pour la miction, le système de la vie de relation (conscience, volonté) le maintient sous son contrôle, via le nerf honteux interne (Fig. 2.22A).

Cœur, vaisseaux et pression artérielle

La stimulation sympathique augmente le rythme et la force de contraction, alors que la stimulation parasympathique a un effet inverse.

La stimulation sympathique contracte la plupart des vaisseaux, particulièrement au niveau de la peau et des viscères abdominaux. La stimulation parasympathique est sans effet sur les vaisseaux, sauf au niveau de la face. La stimulation orthosympathique, par l'intermédiaire de ses effets sur le cœur et sur la médullosurrénale, tend à augmenter la *pression artérielle*. L'effet du parasympathique est opposé.

Glande médullosurrénale

La stimulation de l'innervation sympathique de la *glande médullosurrénale*

entraîne une libération massive de noradrénaline (NA) et surtout d'adrénaline (A) dans le sang. Son intervention est majeure dans la régulation de la pression artérielle (voir chapitre 9, «Glandes endocrines»).

La médullosurrénale, par le biais de cette libération sanguine de la noradrénaline et l'adrénaline, agit sur le métabolisme de nombreuses cellules de l'organisme. Son action est plus étendue que celle du système sympathique proprement dit, puisqu'une faible proportion seulement des cellules est innervée directement par des fibres sympathiques. Cette *action hormonale* sanguine est également plus prolongée. En revanche, la nature des réactions déclenchées est similaire: les deux ensembles, médullosurrénale et innervation sympathique, se potentialisent d'autant qu'ils sont mis en jeu de manière simultanée.

Vessie

L'*innervation orthosympathique* de la vessie provient de la partie supérieure du renflement lombaire de la moelle (L_2, L_3, L_4), puis est relayée par une synapse dans le ganglion paravertébral ou dans le *ganglion mésentérique inférieur*. Les axones postsynaptiques innervent le muscle détrusor, les muscles de la région du trigone, et le sphincter interne de l'urètre. L'innervation sympathique exerce une inhibition tonique sur le détrusor par l'intermédiaire de récepteurs β , et une action excitatrice sur le trigone et le sphincter interne par l'intermédiaire de récepteurs α . L'effet majeur de l'innervation sympathique de la vessie est d'empêcher la vidange de la vessie lorsque celle-ci n'est pas pleine. Le sphincter externe de l'urètre reçoit une innervation différente par des axones moteurs provenant de la moelle mais n'appartenant pas au SNV. Ce sphincter, relevant d'un contrôle volontaire, empêche également la vidange vésicale.

L'*innervation parasympathique* provient de la moelle sacrée (S_2, S_3, S_4) et fait synapse avec les neurones postganglionnaires dans la paroi vésicale. L'innervation est cholinergique et dans certains cas purinergique. Les neurones postganglionnaires innervent le détrusor, le trigone et le sphincter. La mise en jeu de l'innervation parasympathique entraîne une contraction du détrusor et une relaxation du trigone et du sphincter. *L'action parasympathique* entraîne donc la miction.

La miction est *autant* commandée *de manière réflexe que volontaire*. Les mécanismes réflexes sont contrôlés par la moelle. Ces mécanismes réflexes sont actifs chez le nouveau-né. Par la suite, du fait de la maturation des circuits supraspinaux, ces derniers prennent le pas sur les mécanismes médullaires. Le circuit réflexe met en jeu, au niveau de la vessie, des mécanorécepteurs sensibles à la distension et à la contraction des muscles de la paroi vésicale. Lorsque la vessie se distend, du fait de l'accumulation d'urine, la fréquence de décharge de ces récepteurs augmente et stimule le centre de la miction situé dans le pont. Lorsque la stimulation est suffisamment importante, la miction est déclenchée, tant par l'inhibition des projections sympathiques que par l'activation des projections parasympathiques. Le dernier mot, cependant, revient au néocortex et à la volonté, via le nerf honteux interne, qui laisse le réflexe de miction opérer ou le réprime. Cette modalité fonctionnelle est

commune au réflexe de défécation (Fig. 2.22B).

D'une façon générale, le système sympathique inhibe la motricité des voies biliaires, des uretères, des bronches, tandis que le parasympathique la stimule. Enfin, le sympathique agit sur le métabolisme, sa stimulation augmente la glycogénolyse au niveau hépatique et musculaire et accroît le métabolisme de base.

Activité tonique du système nerveux végétatif

Le système nerveux végétatif, aussi bien sympathique que parasympathique, est continuellement actif; il est le siège d'une activité «tonique» de base. Cette activité tonique est d'un grand intérêt fonctionnel, elle module les effets des deux systèmes. L'activité tonique du système sympathique assure un degré de constriction des vaisseaux. Cette *vasoconstriction tonique* peut être augmentée ou au contraire diminuée par l'augmentation ou la diminution du tonus sympathique. En l'absence de tonus sympathique, seule une vasoconstriction est obtenue par stimulation sympathique et l'inhibition sympathique reste alors sans effet. La libération continue d'adrénaline et de noradrénaline par la médullosurrénale joue un rôle essentiel dans le maintien de ce tonus sympathique, particulièrement pour la pression artérielle. Lors d'une lésion expérimentale du système sympathique, on assiste à une disparition brutale de l'activité tonique. Dans ce cas, il existe, malgré tout, un mécanisme de compensation puisque apparaît progressivement une activité tonique intrinsèque. Toutefois, celle-ci se développe lentement, sur plusieurs semaines ou mois.

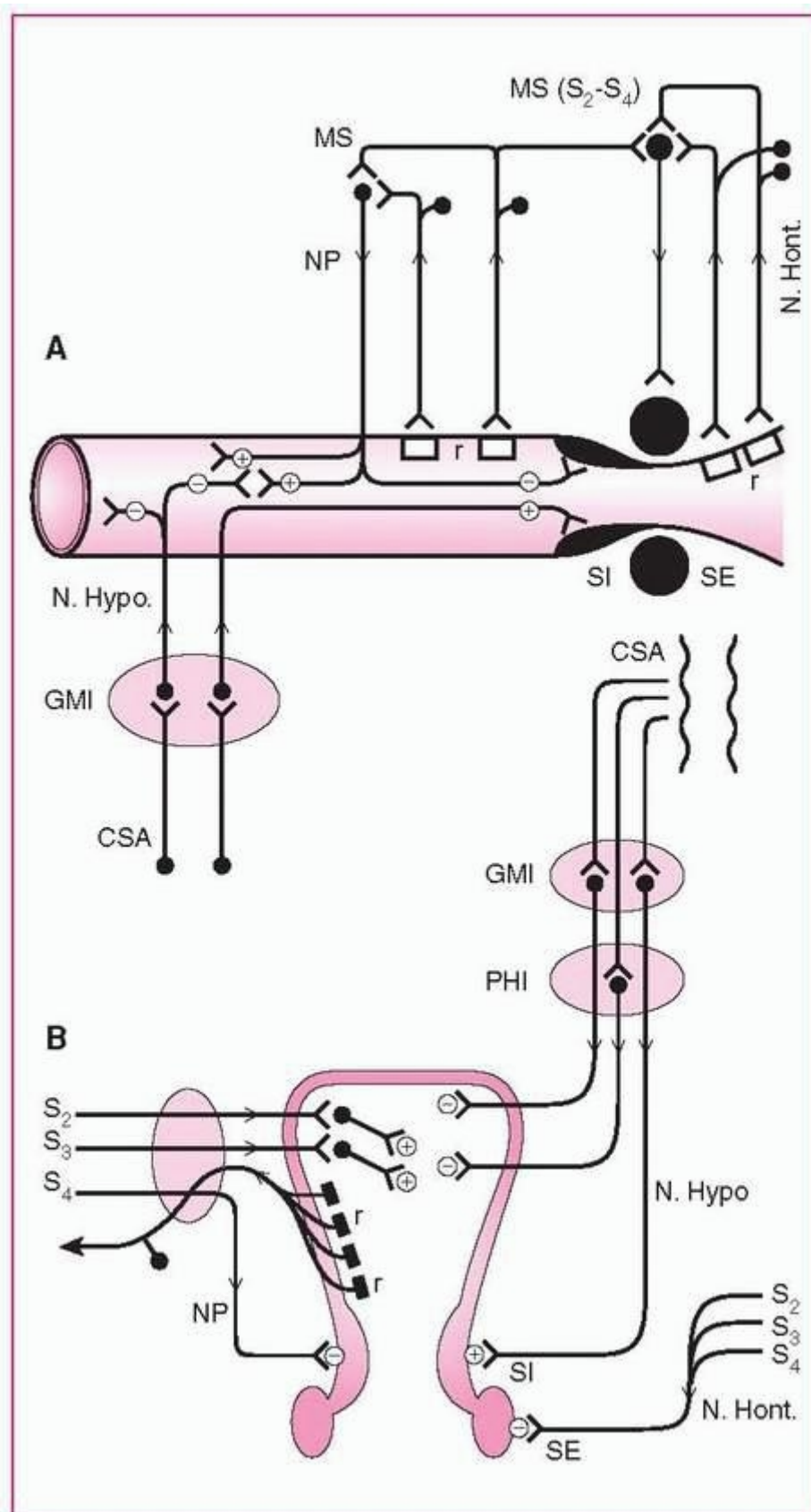


Figure 2.22 Représentation schématique de l'innervation respective A) de la vessie, (B) du rectum.

CSA: chaîne sympathique abdominale

GMI: ganglion mésentérique inférieur

PHI: plexus hypogastrique inférieur

N. Hont.: nerf honteux interne

N. Hypo: nerf hypogastrique

NP: nerf pelvien

S₂, S₃, S₄: racines sacrées

SE: sphincter externe

SI: sphincter interne

r: récepteurs

Organes effecteurs	Type de récepteur	Réponses aux influx adrénergiques	Réponses aux influx cholinergiques
Œil			
iris, muscle radiaire	α	contraction (mydriase) ++	-
iris, sphincter		-	contraction (myosis) +++
muscle ciliaire	β	relaxation pour la vision de loin +	contraction pour la vision de près +++
Cœur			
nœud sinoauriculaire	β_1	augmentation fréquence cardiaque ++	diminution de la fréquence cardiaque, malaise vagal +++
oreillette	β_1	augmentation contractilité et vitesse de conduction ++	diminution de la contractilité et habituellement augmentation de la vitesse de conduction
nœud auriculoventriculaire	β_1	augmentation automaticité et vitesse de conduction ++	diminution de la vitesse de conduction, bloc auriculoventriculaire +++

faisceaux de His-Purkinje	β_1	augmentation automatique et vitesse de conduction +++	peu d'effets
ventricules	β_1	augmentation contractilité, automatique, vitesse de conduction et de la fréquence des pacemakers ventriculaires +++	diminution modérée de la contractilité
Artéριοles			
coronaires	α, β_2	constriction +; dilatation ++	dilatation $\pm$
cutanées et muqueuses	α	constriction +++	dilatation
muscle squelettique	α, β_2	constriction ++; dilatation ++	dilatation +
cérébrales	α	constriction modérée	dilatation
pulmonaires	α, β_2	constriction +; dilatation	dilatation
viscères abdominaux, reins	α, β_2	constriction +++; dilatation +	-
glandes salivaires	α	constriction +++	dilatation ++
Veines (systémiques)	α, β_2	constriction ++, dilatation ++	-
Poumons			
muscles bronchiques	β	relaxation +	contraction ++
glandes bronchiques	?	inhibition?	stimulation +++
Estomac			
motilité et tonus	α, β_2	diminution (habituellement) +	augmentation +++

	sphincters sécrétion	α	contraction (habituellement) + inhibition?	relaxation (habituellement) + stimulation +++
Intestin				
	motilité et tonus	α, β_2	diminution +	augmentation +++
	sphincters sécrétion	α	contraction (habituellement) + inhibition?	relaxation (habituellement) + stimulation ++
Vésicule biliaire et canaux			relaxation +	contraction +
Reins		β_2	sécrétion de rénine ++	-
Vessie				
	détrusor	β	relaxation (habituellement) +	contraction +++
	trigone et sphincter	α	contraction ++	relaxation ++
Uretères, motilité et tonus		α	augmentation (habituellement))	augmentation?
Organes effecteurs		Type de récepteur	Réponses aux influx adrénergiques	Réponses aux influx cholinergiques
Utérus		α, β_2	grossesse: contraction (α); pas de grossesse: relaxation (β)	variable
Organes sexuels masculins		α	éjaculation +++	érection +++
Peau				
	muscles piloérecteurs	α	contraction ++	-
	glandes sudoripares	α	sécrétion localisée +	sécrétion généralisée +++
Rate, capsule		α, β_2	contraction +++; relaxation +	-

Médullosurrénale		-	sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline
Foie	α, β_2	glycogénolyse, néoglucogénèse +++	synthèse de glycogène +
Pancréas			
acinus	α	diminution de la sécrétion +	sécrétion ++
îlots (cellules B)	α	diminution de la sécrétion +++	-
	β_2	augmentation de la sécrétion +	-
Adipocytes	α, β_1	lipolyse +++	-
Glandes salivaires	α	sécrétion hydrique et potassique +	sécrétion hydrique et potassique +++
	β	sécrétion d'amylase +	sécrétion d'amylase+++
Glandes lacrymales		-	sécrétion +++
Glandes nasopharyngées		-	sécrétion ++
Épiphyse	β	synthèse de mélatonine	-

Hypersensibilité de dénervation

À la suite de la section d'un nerf sympathique ou parasympathique, l'organe dénervé devient plus sensible à l'action du neurotransmetteur. On parle d'*hypersensibilité de dénervation*. Ce phénomène se développe en parallèle avec l'apparition du tonus intrinsèque décrit plus haut. L'hypersensibilité est variable selon les organes mais peut devenir considérable. Elle est liée à l'*augmentation du nombre de récepteurs* qui suit la dénervation. Dans la mesure où le nombre de récepteurs est augmenté, la réponse à une quantité identique de neurotransmetteur est évidemment accrue.

Réflexes dans le système nerveux végétatif

De nombreuses fonctions sont contrôlées, par le SNV, de façon réflexe. C'est le cas par exemple des *réflexes végétatifs cardiovasculaires*. La pression artérielle

est modulée par des barorécepteurs (récepteurs sensibles à l'étirement qui résulte de la pression) situés dans la paroi des grandes artères. Une augmentation de pression artérielle stimule ces récepteurs. Les influx transmis au tronc cérébral inhibent le tonus sympathique exercé sur le cœur et les vaisseaux, et provoquent ainsi une baisse de la pression artérielle.

Il existe également des *réflexes végétatifs digestifs*. Ainsi, l'odeur et la vue de la nourriture déclenchent des influx cheminant vers les noyaux glossopharyngiens (IX) et vagues (X) du tronc cérébral. Par l'intermédiaire des nerfs parasympathiques, ils stimulent les glandes sécrétrices de la partie haute du tube digestif. De même la distension du rectum déclenche un réflexe parasympathique responsable de contractions péristaltiques du côlon et de l'évacuation du rectum (défécation). Des mécanismes similaires existent, comme nous l'avons vu, au niveau de la vessie (miction). D'autres réflexes, impliquant le SNV, contrôlent l'érection et l'éjaculation, la vidange de la vésicule biliaire, la sécrétion pancréatique, la sudation, etc.

Mise en jeu des systèmes sympathiques et parasympathiques

Le système orthosympathique est souvent mis en jeu *de façon globale, voire massive*. Ce phénomène est particulièrement net au cours des réactions de «stress». Dans ces situations, la pression artérielle, le débit sanguin, la glycémie et la glycolyse, la force musculaire, l'activité mentale augmentent, et le métabolisme cellulaire est accru. L'ensemble de ces modifications permet à l'individu d'accomplir une activité physique plus intense. On appelle l'ensemble de ces réactions *la réponse sympathique au stress*. On observe ce type de réaction sympathique «en masse» dans des états émotionnels intenses.

Cependant, en d'autres circonstances, le système sympathique exerce une *action localisée*. Il contrôle indépendamment l'irrigation sanguine de la peau (thermorégulation) et des muscles (activité musculaire). Des réflexes sympathiques mettent en jeu des circuits locaux qui passent par la moelle épinière mais non par les centres supérieurs. Ainsi, le réchauffement d'une région cutanée limitée entraîne une vasodilatation et une sudation strictement locales.

Contrairement au système sympathique, dont nous avons vu qu'il avait tendance à être stimulé de façon globale, la mise en jeu du système parasympathique est en général *localisée*, impliquant seulement un ou quelques organes directement associés à des grandes fonctions réflexes qui concourent dans l'ensemble au repos, à l'assimilation et à la reproduction (salivation, digestion, défécation, miction, érection).

Centres de contrôle du SNV

Le SNV est contrôlé par des *noyaux* situés dans le tronc cérébral. Certains sont identifiés tels que ceux contrôlant la pression artérielle, le rythme cardiaque et la respiration. Ces centres coordonnent d'ailleurs leur action. Les centres du tronc cérébral sont eux-mêmes modulés par l'*hypothalamus* (centres ergotrope et trophotrope; Hess), la *substance grise périaqueducule*, le *système limbique* et certaines parties du *néocortex* tels le cortex préfrontal ou l'insula (voir «Système

limbique et émotions»).

Retour au début

MOTRICITÉ

Jonction neuromusculaire

Les fibres musculaires des muscles squelettiques striés sont innervées par des fibres nerveuses de gros calibre, issues des *motoneurones α* localisés dans la corne antérieure de la moelle épinière. Chaque fibre nerveuse se ramifie pour innervier de trois à plusieurs centaines de fibres musculaires. À l'inverse, chaque fibre musculaire ne reçoit, sauf exception, qu'une seule terminaison nerveuse. Le point de contact entre la fibre nerveuse et la fibre musculaire est une jonction synaptique: *la jonction neuromusculaire*.

La terminaison de la fibre nerveuse au contact de la fibre musculaire forme une arborisation complexe appelée *plaque motrice*. La membrane présynaptique suit les replis de la membrane de la fibre musculaire (postsynaptique).

L'ensemble de la plaque motrice est isolé par des cellules de Schwann. Entre les membranes pré et postsynaptiques se situe *la fente synaptique* (20 à 30 nm).

Cette fente est remplie par une structure réticulaire, *la lame basale*. La membrane postsynaptique comporte de nombreux replis, *les fentes sous-neurales*. Celles-ci augmentent la surface de la membrane postsynaptique sur laquelle le neurotransmetteur agit. Le neurotransmetteur libéré dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire est *l'acétylcholine* (ACh). L'ACh est synthétisée dans le cytoplasme de la terminaison axonale puis stockée dans des vésicules synaptiques. Les propriétés de la transmission synaptique à la jonction musculaire ont été décrites plus haut.

Fonctions motrices de la moelle épinière

La moelle épinière contient des structures et des circuits essentiels pour le contrôle des activités motrices. Celles-ci sont partiellement organisées au niveau du segment médullaire lui-même (organisation segmentaire ou métamérique).

L'unité fondamentale de cette organisation segmentaire de la motricité est le *motoneurone α* . Cette grosse cellule (60 à 80 μm de diamètre), située dans la corne ventrale de la moelle, envoie un axone qui contacte directement le muscle squelettique, au niveau de la *jonction neuromusculaire cholinergique (nicotinique)*. Le motoneurone reçoit des informations de la périphérie grâce aux fibres sensorielles qui pénètrent dans la moelle par les racines dorsales. Les racines ventrales contiennent les axones provenant des motoneurones.

L'articulation entre certaines de ces fibres sensorielles et le motoneurone est responsable des *réflexes médullaires*. Le motoneurone est aussi soumis à des influences nerveuses qui dépassent le niveau segmentaire de la moelle (*influences intersegmentaires ou suprasegmentaires*). Les réflexes intersegmentaires sont sous-tendus par des fibres qui connectent entre eux plusieurs segments médullaires: *les fibres propriospinales*.

Un muscle squelettique reçoit son innervation de motoneurones appartenant à un groupe de motoneurones appelé *noyau moteur*, situé dans la corne

ventrale et s'étendant sur plusieurs segments médullaires (agencement en «colonnes» décrit par Sherrington). Il existe une organisation de ces noyaux moteurs. Les motoneurones innervant les muscles axiaux sont situés dans la partie médiane de la corne ventrale au niveau des renflements cervicaux et lombosacrés, alors que les motoneurones innervant les muscles des membres sont situés dans la partie latérale de la corne ventrale. Plus précisément, les motoneurones des muscles des membres les plus distaux sont situés dans la partie dorsolatérale et ceux des muscles proximaux dans la partie ventrolatérale de la corne ventrale.

Chaque fibre musculaire striée squelettique est innervée par un seul motoneurone α . En revanche, un motoneurone α peut innerver plusieurs fibres. Le nombre de ces fibres dépend du degré de finesse de la régulation motrice que nécessite ce muscle particulier. Dans les muscles oculomoteurs, un motoneurone n'innerve que quelques fibres, contre plusieurs milliers pour le quadriceps.

On appelle *unité motrice* l'ensemble constitué par le motoneurone α , l'axone moteur et les fibres musculaires qu'il innerve. La décharge du motoneurone entraîne la contraction des fibres musculaires innervées. Comme ce motoneurone α est l'acteur de la commande directe de la contraction musculaire, la «décision» de contracter ou non tel ou tel ensemble de fibres passe par lui, d'où son appellation de *voie finale commune* (Sherrington).

L'activité des fibres musculaires, et donc celle des motoneurones, s'enregistre grâce à des électrodes implantées dans le muscle. Cela correspond à un *électromyogramme (EMG)*, examen pratiqué pour l'exploration des maladies neurologiques affectant les muscles, les nerfs périphériques, la moelle et ses grandes voies de conduction. L'activité électrique enregistrée lors d'un EMG croît au fur et à mesure de l'augmentation de la force de contraction: il y a *recrutement des unités motrices*. Les unités motrices recrutées les premières sont celles dont les axones moteurs sont les plus fins. Ce mécanisme règle, de façon précise, la force exercée au début de la contraction. Ensuite, les motoneurones plus gros sont recrutés, afin d'augmenter et/ou de maintenir la force de contraction.

Motoneurones et autres neurones médullaires

La corne antérieure ou ventrale (*lamina IX de Rexed*) contient de nombreux motoneurones. Ce sont des cellules multipolaires de grande taille, beaucoup plus grosses que les neurones de la corne dorsale. On distingue classiquement deux types de motoneurones: les *motoneurones α et γ* . Les motoneurones α ont des axones de gros diamètre (fibres A α , de 9 à 20 μm) et innervent les fibres musculaires squelettiques. Les motoneurones γ sont plus petits et deux fois moins nombreux, avec un axone de faible diamètre (fibre A γ : 5 à 7 μm). Contrairement au motoneurone α , le γ n'innerve pas la fibre musculaire squelettique mais les *fibres intrafusales* qui font partie du *fuseau neuromusculaire*. Ces motoneurones ne sont pas impliqués dans la commande motrice, fonction du motoneurone α , mais dans la régulation de la tension du muscle (voir plus loin). À côté des motoneurones, la moelle contient d'autres types de neurones. Leur nombre est largement supérieur à celui des

motoneurones (de l'ordre de 30 fois plus). Ces neurones établissent des connexions locales (interneurones) ou envoient leurs projections vers des centres supérieurs, tels les neurones d'origine du faisceau spinothalamique. D'autres s'articulent directement avec les motoneurones de la corne ventrale. Certains interneurones reçoivent des informations à la fois de la périphérie par les fibres des racines dorsales et des centres nerveux sus-jacents (tronc cérébral, cortex, etc.). Ils les répercutent sur les motoneurones. Ils jouent un rôle essentiel dans la régulation des activités réflexes.

Il existe un neurone particulier dans la corne ventrale: *la cellule de Renshaw* (Fig. 2.23). Cette petite cellule reçoit une connexion monosynaptique des motoneurones assurée par une *collatérale* de l'axone du motoneurone lui-même. La cellule de Renshaw projette *en retour*, par son axone, sur les motoneurones voisins. Comme la terminaison axonale du motoneurone libère de l'ACh sur le muscle, la terminaison de sa collatérale axonale libère le même transmetteur sur les cellules de Renshaw (*principe de Dale: one neurone, one neurotransmitter*). Il s'agit d'un exemple bien documenté de synapses cholinergiques nicotiques centrales. L'action de la cellule de Renshaw est *inhibitrice*, via la *glycine*, sur le motoneurone. Lorsque les motoneurones sont excités, leurs décharges déclenchent simultanément une inhibition, portant sur eux-mêmes et les motoneurones voisins, appelée *inhibition récurrente*.

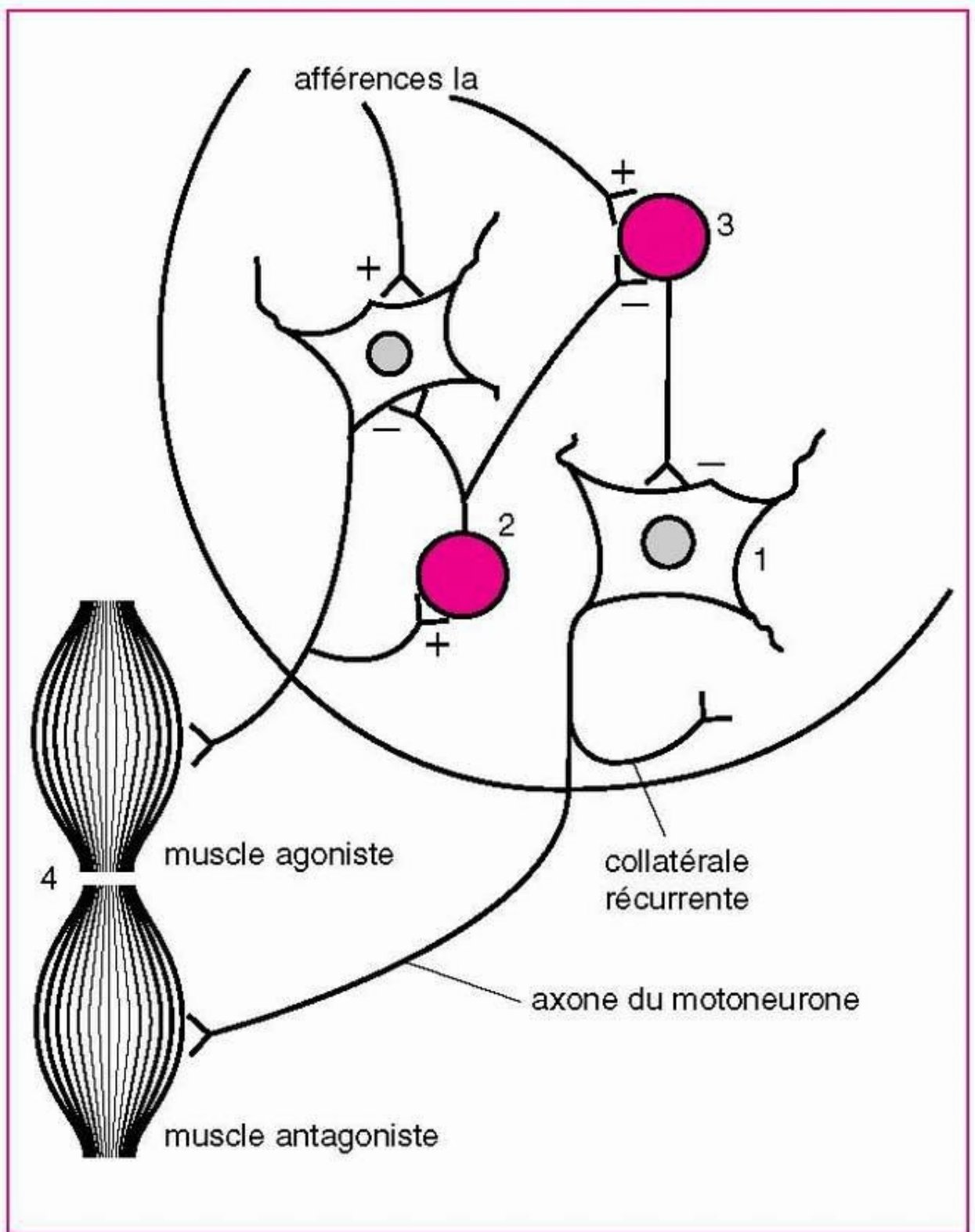


Figure 2.23 La corne ventrale de la moelle contient les motoneurones (1). Ils commandent les muscles striés squelettiques. Les collatérales récurrentes des motoneurones activent un interneurone, appelé cellule de Renshaw (2). Elle peut inhiber directement les motoneurones, limitant leur activité, et inhiber également des interneurones inhibiteurs (3) facilitant ainsi l'activité des muscles antagonistes. Les afférences proprioceptives la s'articulent de façon monosynaptique avec le motoneurone. Elles émettent aussi des collatérales

vers les interneurones (3).

L'activité réflexe de la moelle épinière est sous-tendue par des voies nerveuses efférentes mais aussi afférentes. La moelle reçoit en permanence des informations de la périphérie, provenant de récepteurs: récepteurs musculaires à l'étirement, récepteurs tendineux de Golgi (impliqués dans le réflexe myotatique ou d'étirement et le réflexe myotatique inverse), et récepteurs sensoriels situés dans la peau, les articulations et les viscères (impliqués dans les réflexes de flexion et de défense).

Récepteurs musculaires: le fuseau neuromusculaire

Le contrôle de la contraction musculaire nécessite une commande motrice conduite par les axones des motoneurones médullaires. Cependant, il requiert également un *système de rétroaction* capable d'informer le système nerveux sur l'état du muscle et plus précisément sur sa longueur et sa tension. Deux systèmes de récepteurs spécialisés recueillent cette information: *les fuseaux neuromusculaires*, situés dans le corps du muscle, qui sont sensibles à la longueur, et les *organes tendineux de Golgi* qui détectent la tension du muscle (Fig. 2.24). Les deux types de récepteurs sont, de plus, sensibles à la vitesse à laquelle les paramètres longueur et tension se modifient.

Le *fuseau neuromusculaire* est constitué de 3 à 12 petites fibres, dites *fibres intrafusales*. Il mesure environ 100 µm de diamètre, et jusqu'à 10 mm de long. Chaque fibre intrafusale est une fine fibre striée musculaire «modifiée», dont la région centrale ne contient ni actine ni myosine. Cette partie centrale n'a pas de propriété contractile, mais fonctionne comme un *récepteur sensoriel*. L'ensemble des fibres intrafusales est entouré d'une capsule et rattaché au tissu conjonctif du muscle par ses extrémités. Le fuseau est ainsi placé *en parallèle* par rapport aux fibres musculaires extrafusales.

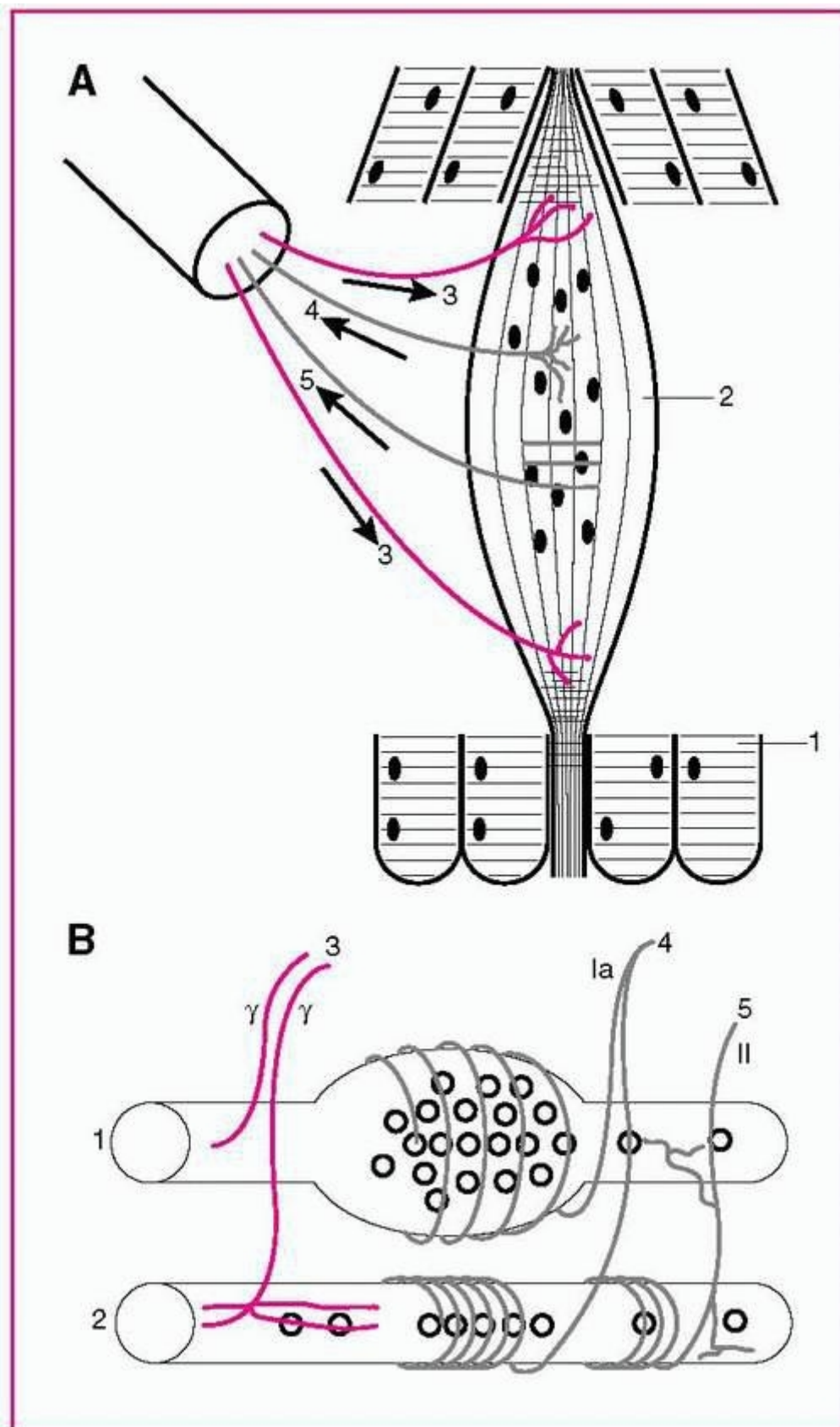


Figure 2.24 Structure du fuseau neuromusculaire.

A. Schéma général. Le fuseau neuromusculaire est situé dans le muscle entre les fibres extrafusales (1). Il est entouré d'une capsule (2). Les fibres intrafusales

sont innervées par les axones du motoneurone γ (3). L'information provenant du fuseau est transmise à la moelle par des fibres issues des terminaisons primaires Ia (4) et des terminaisons secondaires II (5).

B. Fort grossissement. Le fuseau neuromusculaire est constitué de deux types de fibres: les fibres à sac nucléaire ou récepteur primaire (1) et les fibres à chaîne nucléaire ou récepteur secondaire (2). Elles sont innervées par les axones des motoneurones γ (3) et par les terminaisons primaires Ia (4) et les terminaisons secondaires II (5).

Les extrémités des fibres intrafusales sont innervées par des axones provenant des motoneurones γ . Les fibres γ possèdent une vitesse de conduction de l'ordre de 12 à 48 ms⁻¹. Les axones provenant des motoneurones α ont une vitesse de conduction de l'ordre de 70 à 120 ms⁻¹) et innervent les fibres extrafusales.

La partie centrale des fibres intrafusales constitue le *récepteur sensible à l'étirement*. Cette région est excitée lorsque le muscle *s'allonge*. Le fuseau neuromusculaire contient deux types de fibres musculaires intrafusales: *les fibres à sac nucléaire* (1 à 3 par fuseau), dans lesquelles plusieurs noyaux sont regroupés au centre de la région réceptrice, et *les fibres à chaîne nucléaire* (3 à 9 par fuseau), deux fois plus petites que les précédentes et avec des noyaux disposés en chaîne dans la région réceptrice. La partie centrale des fibres intrafusales est innervée par deux types de terminaisons qui transmettent l'information vers le système nerveux central: *les terminaisons primaires et les terminaisons secondaires*.

Les terminaisons primaires sont également appelées terminaisons annulospirales. Ce sont des fibres sensorielles de grande taille (*fibre Ia*) qui entourent la partie centrale de la fibre intrafusale. Leur diamètre est d'environ 17 μm , elles conduisent leur message à grande vitesse (70 à 120 ms⁻¹) du fait de leur grand diamètre.

Les terminaisons secondaires innervent la région réceptrice située de part et d'autre de la zone innervée par la terminaison primaire. Ces fibres sont plus fines que les fibres Ia. Leur diamètre est d'environ 8 μm . Ce sont *les fibres II*, leur vitesse de conduction est plus faible.

Les terminaisons primaires innervent les fibres à sac nucléaire et les fibres à chaîne nucléaire, alors que les terminaisons secondaires innervent principalement les fibres à chaîne nucléaire.

La réponse des terminaisons primaires et secondaires à l'étirement du récepteur et donc, à l'étirement du muscle (dl), dépend de *la vitesse de cet étirement* (dl/dt). De cette manière, si le fuseau est étiré lentement, la décharge transmise par les fibres sensorielles primaires et secondaires augmente progressivement, et se maintient pendant toute la durée de l'étirement: c'est une *réponse statique*. Cette réponse est due à l'excitation des fibres intrafusales à chaîne nucléaire, qui sont innervées par des terminaisons primaires et secondaires (Fig. 2.25A). À l'opposé, lorsque la vitesse d'étirement est rapide, seules les terminaisons primaires sont stimulées et fournissent une réponse intense: c'est une *réponse*

dynamique. Dans ce cas, seules les fibres intrafusales à sac nucléaire interviennent. Dans les deux cas, il s'agit d'une opération de *transduction* où la fraction dl/dt est «transformée» en fréquence de décharge (spikes/s). Lorsque le fuseau neuromusculaire est raccourci, l'activité des terminaisons primaires diminue, jusqu'à ce que la région réceptrice atteigne sa nouvelle longueur. La fréquence de décharge des terminaisons primaires retrouve alors sa valeur initiale. Par ce système, les terminaisons du fuseau sont capables d'informer le système nerveux sur les variations de longueur du muscle squelettique. En résumé, les terminaisons primaires codent la longueur et la vitesse de changement de longueur du muscle, alors que les terminaisons secondaires codent uniquement la longueur du muscle.

Parallèlement à cette organisation des afférences sensorielles, il existe une organisation de l'innervation motrice du fuseau neuromusculaire. Les fibres musculaires intrafusales sont innervées par des axones provenant des motoneurones γ . Cette innervation détermine la sensibilité du fuseau à l'étirement. L'activation des motoneurones γ entraîne un raccourcissement du fuseau. En fait, les motoneurones α et γ déchargent généralement ensemble; il y a *co-activation* des deux types de motoneurones par les commandes motrices suprasegmentaires. La décharge du motoneurone γ permet au fuseau de conserver son activité au cours de la contraction des fibres extrafusales déclenchée par la décharge du motoneurone α . Les motoneurones γ sont de deux types: les *motoneurones γ dynamiques* et *γ statiques*. Les γ dynamiques innervent les fibres intrafusales à sac nucléaire, les γ statiques les fibres à chaîne nucléaire. L'activité des γ dynamiques excite les fibres à sac nucléaire, ce qui a pour effet de potentialiser la réponse dynamique du fuseau neuromusculaire (afférences Ia), mais pas la réponse statique. À l'inverse, l'activité des γ statiques excite les fibres à chaîne nucléaire, potentialisant la réponse statique (afférences Ia et II) mais non la réponse dynamique.

Au total, le fuseau neuromusculaire produit de façon permanente une activité dans les fibres sensorielles. Cette activité est transmise à la moelle, qui est ainsi informée du niveau d'étirement du muscle (*base du tonus*). Cette activité est modulée en constance, l'étirement du muscle augmente la décharge dans les fibres sensorielles alors qu'un raccourcissement la réduit (Fig. 2.25B).

Réflexe d'étirement (réflexe myotatique; $\mu\nu\omicron\varsigma$: muscle, $\tau\alpha\tau\omicron\varsigma$: étirement) (Fig. 2.26)

L'étirement d'un muscle active le fuseau neuromusculaire: il en résulte une contraction réflexe du muscle qui s'oppose à cet étirement. Ce réflexe a été décrit et analysé comme n'étant pas une simple réponse idiomusculaire par Sherrington (*stretch reflex*). Il est largement utilisé en clinique dans *l'exploration des réflexes ostéo-tendineux*.

Le réflexe d'étirement est sous-tendu par un circuit neuronal qui comprend: le fuseau neuromusculaire, la fibre Ia qui en provient, le motoneurone α , son axone et la jonction neuromusculaire établie avec le muscle dont provient la fibre Ia. Les fibres Ia, contrairement à la plupart des fibres qui pénètrent la corne dorsale de la moelle, passent dans la corne ventrale où elles se terminent directement sur les motoneurones; ces fibres établissent donc des connexions

monosynaptiques avec les motoneurones. Ce circuit (ou arc) fuseau-fibre la-motoneurone-muscle est donc un exemple caractéristique d'un *réflexe monosynaptique*.

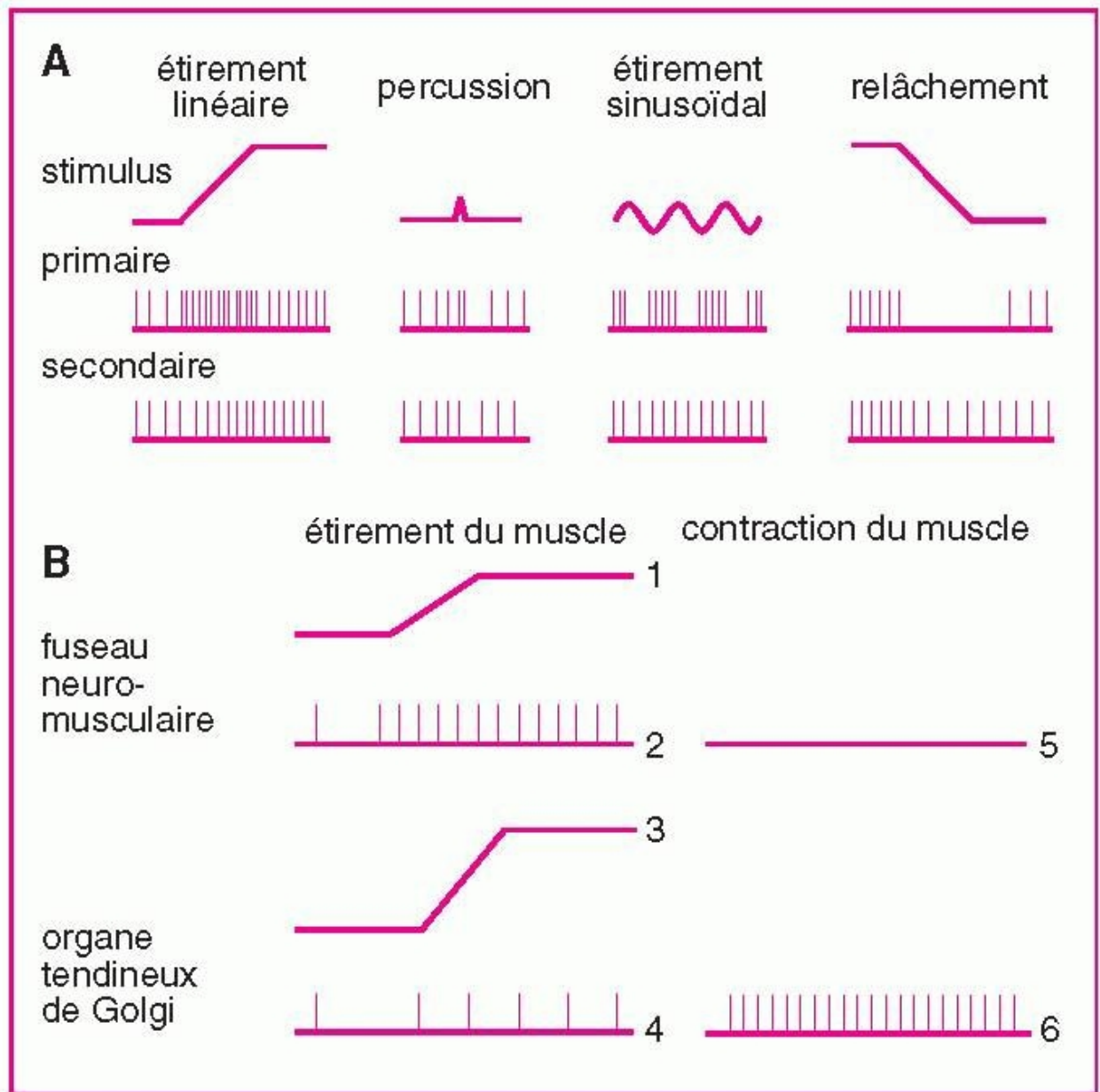


Figure 2.25 A. Réponses des récepteurs neuromusculaires (primaire et secondaire) à différents types de stimulation. Les enregistrements se font dans les afférences Ia et II. Chaque trait vertical représente un potentiel d'action.

B. Comparaison entre fuseaux neuromusculaires et organe tendineux de Golgi. Un étirement entraîne une décharge dans les fibres Ia (1, 2) et une, plus modeste, dans les fibres issues de l'organe tendineux Ib (3, 4). En revanche, au cours d'une contraction du muscle, l'activité dans les fibres issues du fuseau est nulle (5) alors qu'une décharge de haute fréquence est enregistrée dans celles issues de l'organe tendineux (6) (d'après Matthews).

La plupart des fibres de type II, au contraire (ainsi que des collatérales des fibres Ia), se terminent sur d'autres neurones médullaires. Dans ce cas, l'information

parvient indirectement aux motoneurones: il s'agit d'*arcs* ou de *voies polysynaptiques*.

Le réflexe d'étirement a deux composantes: une composante *phasique* et une composante *tonique*. Le réflexe d'étirement phasique est déclenché par les afférences dynamiques provenant des terminaisons primaires du fuseau. Lors d'un étirement musculaire brusque, un signal bref mais intense est transmis à la moelle, déclenchant une contraction réflexe quasi instantanée du muscle dont provient le signal. Ce réflexe a pour fonction de s'opposer aux modifications de la longueur du muscle. C'est ce réflexe qui est mis en jeu lors de la recherche des réflexes ostéotendineux au cours de l'examen neurologique. À côté du réflexe phasique, apparaît un réflexe tonique et plus prolongé. Ce réflexe est déclenché par les messages afférents de nature statique et continue qui proviennent des terminaisons primaires et secondaires.

Dans le cas du réflexe d'étirement phasique, seules les afférences du groupe Ia sont mises en jeu. Elles se terminent sur le motoneurone α innervant le muscle dont provient la fibre Ia, et sur un interneurone qui inhibe le motoneurone α innervant le muscle antagoniste. Le réflexe entraîne si la stimulation des fibres Ia a été suffisante, *une contraction du muscle (agoniste) dont provient la fibre Ia et le relâchement du muscle antagoniste*. Cette organisation illustre un principe général du fonctionnement réflexe de la moelle: *le principe de l'innervation réciproque* (Sherrington). Dans le cas du réflexe d'étirement tonique, ce sont les afférences des groupes Ia et II qui sont mises en jeu, et pas seulement le groupe Ia. Ce réflexe d'étirement tonique est mis en jeu lors de l'étirement passif d'un muscle. Il joue un rôle essentiel *dans le maintien du tonus et de la posture*.

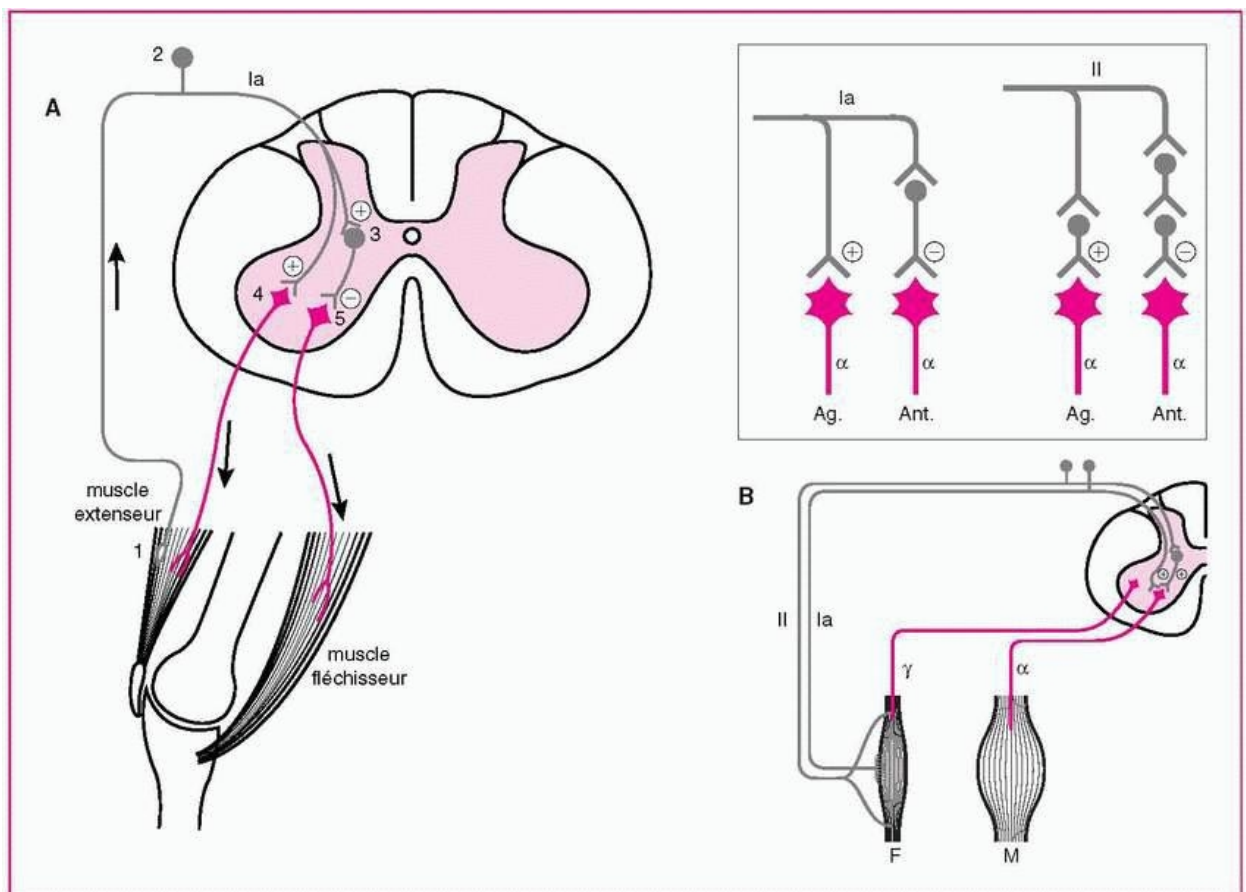


Figure 2.26 Organisation anatomo-fonctionnelle du réflexe d'étirement (réflexe myotatique).

A. L'information afférente provenant du fuseau neuromusculaire (1) est transmise à la moelle d'un neurone (2) du ganglion rachidien dorsal aux fibres Ia. Cette fibre se termine directement sur le motoneurone α (4) innervant le muscle homonyme, ici, l'extenseur. Sa mise en jeu produit l'excitation monosynaptique de ce motoneurone. Cependant, les fibres Ia s'articulent, par une collatérale, avec un interneurone (3). Celui-ci est inhibiteur sur le motoneurone α (5) qui innerve le muscle antagoniste, ici le fléchisseur. Le circuit fuseau neuromusculaire-fibre Ia-motoneurone innervant le muscle homonyme constitue le circuit (ou arc) du réflexe d'étirement. En cartouche, articulation respective des fibres Ia et II avec les motoneurones α (antagoniste (Ag) et antagoniste (Ant)).

B. Mise en place du motoneurone γ . M: fibres musculaires extrafusales; F: fuseau neuromusculaire.

Lors du raccourcissement soudain d'un muscle déjà étiré, le relâchement de la tension musculaire entraîne une inhibition des réflexes statiques et dynamiques. Ce *réflexe d'étirement inverse* s'oppose lui aussi à une variation brutale de la longueur du muscle.

Les réflexes d'étirement sont explorés cliniquement par l'étude des réflexes ostéo-tendineux ou par des techniques électrophysiologiques (*étude du réflexe de Hoffmann ou réflexe H*). L'exemple classique est celui du *réflexe rotulien*: la percussion du tendon rotulien déclenche un brusque étirement du muscle quadriceps, et de là un réflexe qui se traduit par une contraction du muscle et une extension de la jambe. L'exploration de ces réflexes permet d'évaluer l'intégrité du circuit. Celui-ci peut être interrompu, de façon plus ou moins complète, si les fibres afférentes ou efférentes sont atteintes. Dans ce cas, le réflexe est aboli. Cette abolition témoigne d'une lésion périphérique. À l'inverse, il est des situations où le réflexe est exagéré (réflexe «vif»). C'est le cas dans les lésions des voies motrices au niveau hémisphérique ou médullaire. Cette exagération des réflexes monosynaptiques s'observe dans *le syndrome pyramidal*. Une diffusion des réponses réflexes à des muscles voisins est également présente dans ce syndrome. L'exagération du réflexe d'étirement phasique est responsable de *la spasticité*, celle du réflexe d'étirement tonique de *l'hypertonie*. L'augmentation d'activité des motoneurones γ joue un rôle déterminant dans ces perturbations.

Récepteurs musculaires: l'organe tendineux de Golgi

L'organe tendineux de Golgi est un récepteur encapsulé situé au niveau des tendons des muscles. Environ 10 à 15 fibres musculaires sont reliées à un organe tendineux (diamètre: 100 μ m, longueur: 1 mm). Celui-ci est sensible à *la force* engendrée par les fibres musculaires auxquelles il est relié. Il diffère du fuseau neuromusculaire plus sensible à la longueur du muscle qu'à la force développée (Fig. 2.25B). L'organe tendineux est capable de produire une réponse dynamique lors d'une *augmentation brusque de la tension du muscle*,

et une réponse statique au cours de laquelle la décharge du récepteur est en gros proportionnelle à la tension. Le signal produit par l'organe tendineux est transmis par des *fibres de type Ib* d'un diamètre d'environ 15 µm. L'information provenant de l'organe tendineux est transmise à la moelle et à des centres sus-jacents (cortex cérébral, cervelet). Au niveau médullaire, la fibre Ib active d'une part un interneurone qui *inhibe* le motoneurone a du muscle dont provient la fibre Ib, et d'autre part un interneurone qui excite le motoneurone a du muscle antagoniste: c'est le *réflexe myotatique inverse* décrit par Lloyd et Laporte (Fig. 2.27). Une diminution de la décharge dans les fibres Ib provenant de l'organe tendineux de Golgi entraîne une augmentation d'excitabilité du motoneurone correspondant et donc une augmentation de la force exercée par ce muscle. De ce point de vue, la fonction du réflexe myotatique inverse est complémentaire de celle du réflexe d'étirement. Inversement, l'augmentation de tension dans un muscle stimule l'organe tendineux qui, lui-même, provoque indirectement l'inhibition du motoneurone. Cet effet contrecarre et diminue la tension du muscle. Ce circuit est plus complexe que celui du réflexe d'étirement. Il comporte un neurone intercalé entre l'afférence Ib et le motoneurone: ce n'est pas un réflexe monosynaptique, mais un *réflexe disynaptique*. Lorsque la tension d'un muscle devient excessive, l'effet inhibiteur du réflexe provoque une *relaxation du muscle*: c'est une *réaction d'allongement*. Ce réflexe a une fonction de *protection* contre les conséquences néfastes d'un excès de tension (déchirure musculaire, arrachement tendineux).

Le réflexe tendineux, mis en jeu par l'organe de Golgi, constitue un *mécanisme de servocontrôle de la tension musculaire*: lorsque la tension est élevée, l'organe tendineux décharge, ce qui inhibe les motoneurones, et inversement, lorsque la tension est basse, l'inhibition des motoneurones est levée, ce qui ramène la tension musculaire à un niveau normal.

Réflexes de flexion

Les réflexes de flexion sont des réflexes déclenchés par une stimulation sensorielle appliquée sur la peau d'un membre. Des stimulations tactiles non douloureuses peuvent, au moins dans certaines conditions, déclencher ces réflexes (*réflexes extéroceptifs*). Toutefois, ce sont les stimulations douloureuses (nociceptives) qui sont de loin les plus efficaces, d'où le nom de *réflexes nociceptifs* ou *réflexes de défense* utilisé pour les désigner. Dans certains cas, des récepteurs musculaires articulaires, voire viscéraux, sont également mis en jeu. En fait, toute stimulation nociceptive: d'une partie du corps déclenche un réflexe de retrait qui soustrait la région stimulée à la stimulation nociceptive, c'est un réflexe de protection de l'organisme. Ils sont particulièrement développés au niveau des membres inférieurs.

The diagram illustrates the Ia inhibitory interneuron circuit. At the top right, a cross-section of the spinal cord shows the dorsal horn with a pink-shaded region representing the Ia inhibitory interneuron. A line labeled 'Ib' represents the afferent pathway from the muscle spindles. This pathway splits into two branches: one labeled γ that goes to the flexor muscle (F) and another labeled α that goes to the extensor muscle (M). The α branch also branches into two paths: one that goes directly to the extensor muscle (M) and another that goes to the Ia inhibitory interneuron. The interneuron then sends a signal (indicated by a pink line) to the flexor muscle (F), inhibiting its contraction. An inset at the bottom right provides a detailed view of the Ia afferent pathway, showing the Ib line splitting into two branches. The left branch is labeled α and ends at a pink star-shaped motor unit labeled 'Ag.' (agonist). The right branch is labeled α and ends at a pink star-shaped motor unit labeled 'Ant.' (antagonist). The right branch also has a branch that goes to a pink star-shaped motor unit labeled 'Ia' (interneuron), which then sends a signal to the 'Ag.' motor unit, indicating inhibition.

synapses) et enfin une voie efférente motrice comportant les motoneurones appropriés qui déclenchent la contraction des muscles fléchisseurs (par exemple le biceps au niveau du membre supérieur). Il s'agit d'un *réflexe polysynaptique*. Le caractère polysynaptique explique que plusieurs muscles réagissent simultanément, que des muscles antagonistes soient inhibés, et qu'enfin l'activité du circuit soit maintenue au-delà de la durée même du stimulus, spécialement s'il s'agit d'un stimulus nociceptif intense. En quelque sorte il s'agit de «petits programmes moteurs» de protection. Ce mécanisme maintient l'action réflexe et continue à soustraire l'organisme au stimulus nociceptif. Ce réflexe polysynaptique met en jeu des circuits beaucoup plus complexes que ceux du réflexe d'étirement ou du réflexe tendineux.

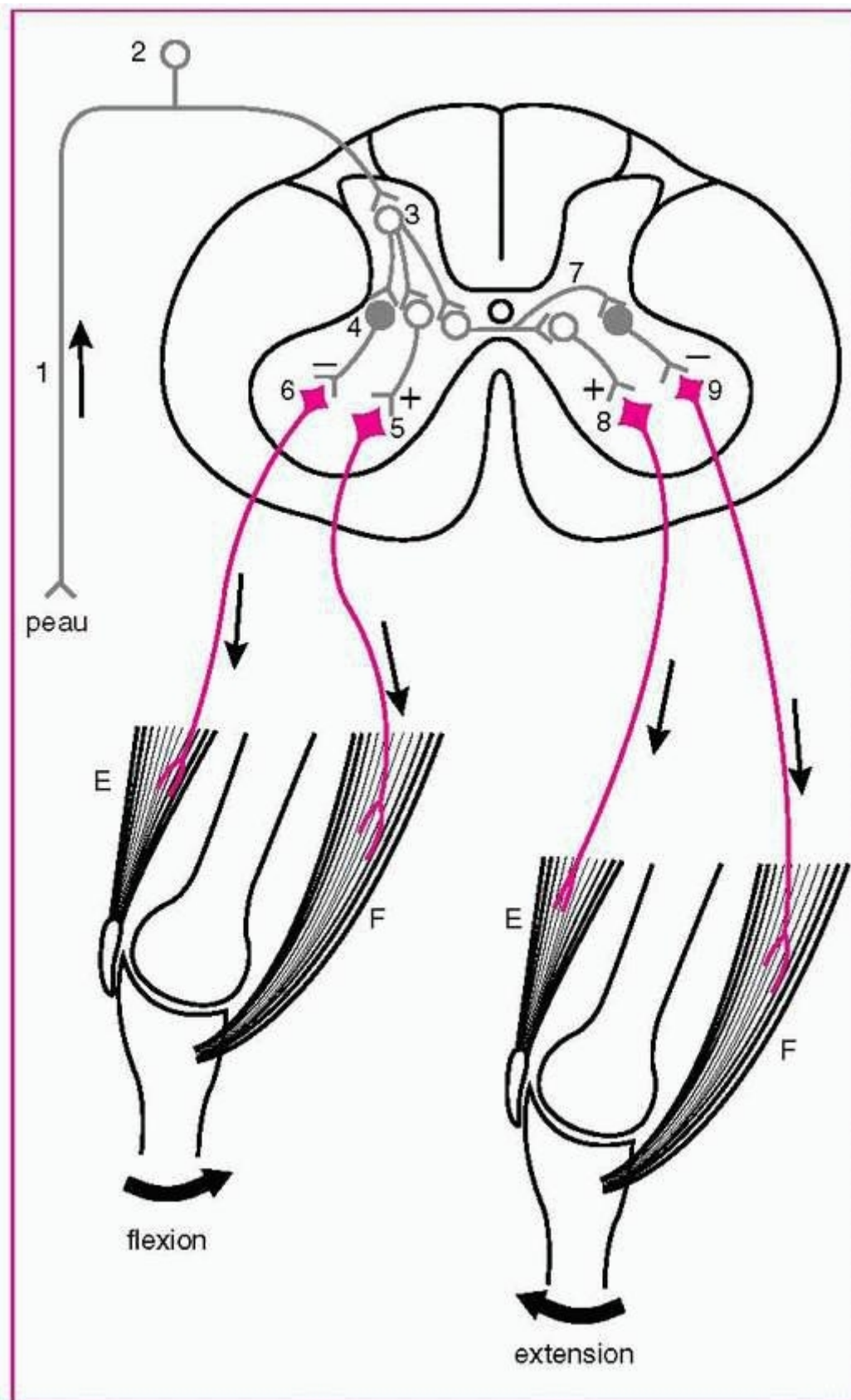


Figure 2.28 Schéma des réflexes de flexion et d'extension croisée (réflexes nociceptifs). Ces réflexes sont souvent mis en jeu par des stimulations nociceptives provenant de la peau. Cette information est transmise à la moelle par une cellule du ganglion rachidien dorsal et active des interneurons de la

corne dorsale de la moelle (3). Ceux-ci, par un circuit à plusieurs synapses (4), entraînent l'activation des motoneurones α (5) et l'inhibition des motoneurones α , ici, fléchisseurs (F), innervant les muscles extenseurs (E) (6). Simultanément, le message est aussi transmis au côté opposé de la moelle (7), entraînant l'inhibition des motoneurones innervant les muscles fléchisseurs (9). Noter dans ces circuits l'implication de plusieurs interneurones médullaires.

Les afférences susceptibles de déclencher un réflexe de flexion (*flexor reflex afferents*, ou FRA) se distribuent très largement dans la moelle. Cela explique la multiplicité des articulations mises en action par un réflexe de flexion. On vérifie facilement ce point en observant les réponses à des stimulations nociceptives des bras ou des jambes.

Le réflexe de flexion s'accompagne d'autres réactions de l'organisme visant à l'éloigner du stimulus dangereux. Parmi elles, se trouve le réflexe d'extension croisée. Le circuit responsable comporte une voie afférente (les fibres sensibles), un circuit polysynaptique médullaire situé du côté opposé au stimulus et une voie efférente vers les muscles extenseurs. Le réflexe d'extension croisée est déclenché avec un décalage par rapport au réflexe de flexion. Il se prolonge au-delà de la période de stimulation, plus durablement que le réflexe de flexion.

Réflexes de posture et de locomotion

Plusieurs actions coordonnées sous-tendant le maintien de la posture et la locomotion sont organisées et intégrées par la moelle épinière. C'est le cas des réflexes de soutien et de redressement, et des mouvements rythmiques de locomotion. De tels mouvements sont toujours observés chez l'animal après section de la moelle (*animal spinal*). Ils se composent d'une flexion des pattes vers l'avant, suivie d'une extension vers l'arrière, cette séquence se répétant indéfiniment. Ces mouvements rythmiques reposent sur une activité alternée des muscles fléchisseurs et extenseurs, et donc de celles des motoneurones qui les commandent.

Le réflexe de grattage représente un cas particulier de coordination motrice complexe réalisée au niveau médullaire. Ce réflexe nécessite une afférence sensorielle, parvenant à la moelle par les racines dorsales, et une réponse motrice mettant en jeu de nombreux muscles, par l'intermédiaire de circuits d'innervation réciproque. Il s'agit d'un réflexe complexe puisqu'il nécessite une stimulation localisée de la peau (zone «en selle») ainsi qu'une coordination motrice impliquant tant des muscles de la patte que des muscles posturaux.

Des réseaux neuronaux capables de générer des mouvements complexes (locomotion, grattage et, au niveau du tronc cérébral, mastication, respiration) sont présents dans la moelle. Ces réseaux sont sous le contrôle d'un centre locomoteur situé dans le tronc cérébral, lui-même commandé ou modulé par les projections corticobulbaires. Le centre locomoteur contrôle l'activité de générateurs médullaires par les projections réticulospinales. L'activité des générateurs médullaires (ensembles neuronaux «pacemakers») est modulée par des informations afférentes.

De nombreux autres réflexes moteurs existent au niveau médullaire. Les *contractures musculaires* déclenchées par des stimulus nociceptifs (fractures, péritonite, etc.) en font partie. Il existe chez l'homme des circonstances pathologiques au cours desquelles l'activité réflexe de la moelle épinière est étudiée de façon isolée. Par exemple, lors des traumatismes vertébraux qui s'accompagnent d'une *section complète de la moelle*, on assiste d'abord à une période dite de *choc spinal*, au cours de laquelle la plupart des fonctions médullaires sont abolies. Cette période dure trois à quatre semaines chez l'homme. Cette phase est caractérisée par une *paralysie flasque (quadriplégie, ou paraplégie)* et une abolition de la sensibilité au-dessous du niveau de section. Il s'y ajoute une dépression des réflexes et du contrôle végétatif. Elle est due à la *disparition brutale* de l'influence excitatrice des centres supramédullaires sur la moelle. Dans un second temps, les neurones spinaux voient leur excitabilité récupérer, jusqu'à devenir excessive (autonomie médullaire avec certains automatismes). Les différents réflexes récupèrent progressivement et deviennent vifs, polycinétiques et diffusés. La paralysie est associée à une hypertonie (ou spasticité) avec anesthésie au-dessous du niveau de la section mais apparition de réflexes pathologiques: signes de Babinski, exagération des réflexes d'étirement et de flexion, réflexes dits de «masse» (miction, défécation). Tel est le *syndrome sous-lésionnel*.

Voies descendantes dans le contrôle de la motricité

Il est classique de distinguer des *voies motrices pyramidales et extrapyramidales*: les voies pyramidales correspondent au faisceau corticospinal, les voies extrapyramidales, par exclusion, à celles qui n'y cheminent pas (Fig. 2.29A et B). Utile en clinique, cette distinction sépare les syndromes pyramidaux dans lesquels la voie *corticospinale* est lésée, «irritée» ou interrompue, des syndromes extrapyramidaux. Les réalités anatomiques et physiologiques sont toutefois plus complexes.

Au niveau de la moelle, les voies motrices descendantes sont classées en fonction de leur terminaison. On distingue des *voies latérales*, qui atteignent directement les motoneurones ou les interneurones de la partie latérale de la substance grise médullaire, et des *voies médianes*, qui se terminent sur les interneurones situés dans la partie médiane de la corne ventrale. Les voies latérales contrôlent préférentiellement la motricité des muscles fins des extrémités, alors que les voies médiales commandent la motricité des muscles axiaux. Le faisceau corticospinal est subdivisé en un faisceau latéral et un faisceau médial ou ventral. Une subdivision similaire existe pour les projections vers les noyaux des nerfs crâniens, c'est-à-dire le faisceau *corticobulbaire* (ou géniculé).

Système et faisceaux latéraux

Le système latéral est lui-même constitué de deux voies: *le faisceau corticospinal latéral et le faisceau rubrospinal* (Fig. 2.29A et B).

Les *faisceaux corticospinal et corticobulbaire* sont formés par les axones de neurones pyramidaux situés principalement dans les cortex moteur, prémoteur

et l'aire motrice supplémentaire, mais aussi dans les cortex préfrontal, cingulaire antérieur et, pour une faible part, pariétal postérieur. Le faisceau corticospinal emprunte le bras postérieur de la capsule interne et descend vers le bulbe où il occupe la région des pyramides. À la partie caudale du bulbe, environ 80% des axones croisent puis descendent dans la moelle par le cordon dorsolatéral: c'est le *faisceau corticospinal latéral (faisceau pyramidal croisé)*. Les autres axones corticospinaux descendent dans le cordon ventral du même côté: c'est le *faisceau corticospinal ventral (faisceau pyramidal direct)*. Les projections issues du cortex moteur et prémoteur se terminent principalement dans la partie ventrale de la substance grise médullaire. Ces projections sont susceptibles de s'agencer, davantage que les autres, de façon mono ou paucisynaptique avec les motoneurones (*lamina IX de Rexed*). Le faisceau corticospinal latéral contrôle les muscles distaux des membres les plus volitionnels (*motricité volitionnelle ou téléocinétique*).

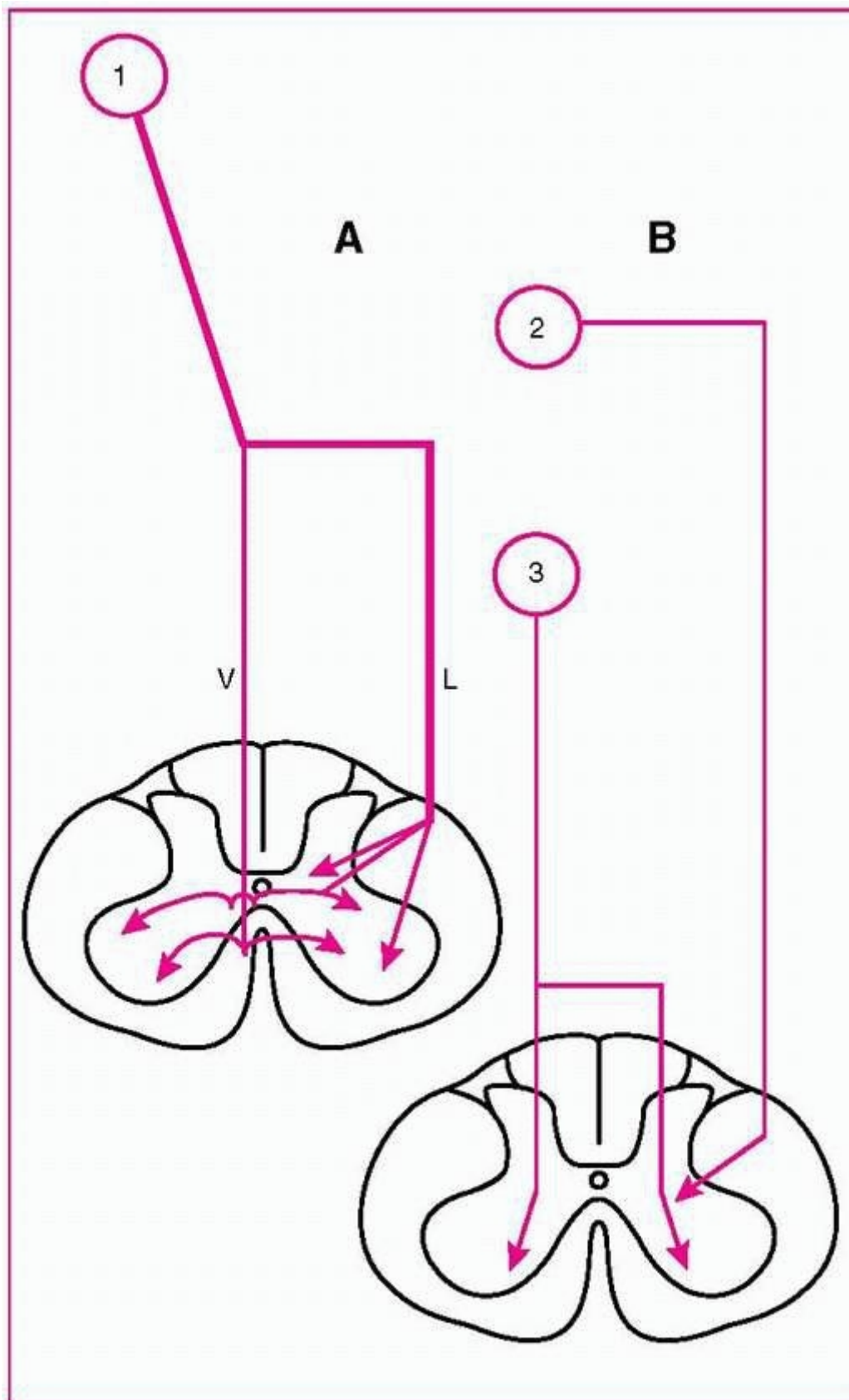


Figure 2.29 Voies descendantes contrôlant la motricité.

A. Faisceau corticospinal. Ce faisceau est constitué par les axones des neurones pyramidaux corticaux projetant vers la moelle (1). Il comprend un

faisceau corticospinal latéral (croisé), le plus important, innervant la partie latérale de la corne ventrale de la moelle (L) et un faisceau corticospinal ventral (direct) (V) innervant la partie médiane de la corne ventrale de la moelle;

B. Autres faisceaux descendants contrôlant la motricité:

- faisceau rubrospinal (2)

- faisceaux vestibulo-, tecto-, et réticulospinaux (3).

Le cortex moteur (aire M1 ou 4), dont provient le contingent le plus important du faisceau corticospinal, possède une organisation somatotopique précise (voir « Cortex moteur »). Ce cortex a été identifié par des expériences de stimulation électrique chez l'homme (au cours d'interventions pour traiter l'épilepsie) ou chez le singe. Celles-ci induisent, pour les seuils les plus bas, des réponses motrices en cohérence stricte avec la *somatotopie* (Penfield et Jasper).

L'existence d'une connexion *directe* corticospinale (*monosynaptique*) avec les motoneurons qui commandent les muscles distaux des membres (les plus «volitionnels») dédiés aux nouveaux apprentissages a une double signification: 1) cette connexion n'existe que chez les primates les plus hauts situés. Elle exprime une évolution phylogénétique vers une commande motrice plus fine des muscles distaux, ceux de la main et des doigts; 2) son importance fonctionnelle est soulignée par les conséquences des lésions de cette voie, qui entraînent chez l'homme une paralysie prédominant clairement sur les muscles distaux, en particulier sur ceux de la main au membre supérieur.

L'importance fonctionnelle du *faisceau rubrospinal* chez l'homme est, sans doute, moindre que dans d'autres espèces comme les quadrupèdes tel le chat. Ce faisceau naît du *noyau rouge*, qui reçoit lui-même une projection du cortex moteur (*cortico-rubrospinal*) et des noyaux cérébelleux profonds. La projection se termine sur les interneurons médullaires du groupe latéral.

Faisceaux et système médians

Le *système médian* comprend plusieurs faisceaux: le faisceau corticospinal ventral (et son équivalent dans le système corticobulbaire) et des faisceaux provenant du tronc cérébral comme les faisceaux vestibulospinaux, réticulospinaux et tectospinaux.

Le *faisceau corticospinal ventral* (faisceau pyramidal direct qui croise, en grande partie, à chaque niveau métamérique) se termine sur les interneurons du groupe médian et participe au contrôle des muscles axiaux. Le *faisceau vestibulospinal latéral* provient du noyau vestibulaire latéral, et se termine sur les interneurons du groupe médian. Il contrôle des muscles proximaux impliqués dans la posture, lors des ajustements exigés par les mouvements de la tête. Le *faisceau vestibulospinal médian* et le *faisceau réticulospinal pontique* se terminent sur le groupe médian des interneurons et participent aussi aux ajustements posturaux exigés par les mouvements de la tête.

Le *faisceau réticulospinal bulbaire* aboutit aux interneurons du groupe médian, il exerce une action surtout inhibitrice sur les muscles. Le *faisceau*

tectospinal s'articule avec les interneurones du groupe médian au niveau de la moelle cervicale. Il joue un rôle dans le mouvement contralatéral de la tête en réponse à des stimuli visuels, auditifs ou somesthésiques.

Parallèlement aux systèmes latéral et médial, existent des projections descendantes qui proviennent des *noyaux monoaminergiques du tronc cérébral*. Elles ont une *action diffuse* sur le *seuil d'excitabilité neuronale* au niveau spinal, sans pour autant produire de mouvements précis. On distingue: 1) les voies issues des *noyaux coeruleus et subcoeruleus* de la région pontique qui sont *noradrénergiques*, descendent dans le funiculus latéral et s'articulent avec les motoneurones et les interneurones, elles exercent une action inhibitrice; 2) les *noyaux du raphé bulbaires* donnant naissance à des projections vers la moelle, qui contiennent de la *sérotonine*; elles atteignent les interneurones de la corne dorsale (action inhibitrice) ou les motoneurones (action excitatrice); 3) il existe enfin des voies descendantes dopaminergiques ou adrénénergiques.

Fonctions motrices du tronc cérébral

Plusieurs structures du tronc cérébral: *la formation réticulée, les noyaux vestibulaires et le noyau rouge* jouent un rôle capital dans le contrôle de l'ensemble des fonctions motrices (motricité somatique, respiration, fonctions cardiovasculaires, etc.). Les opérations de contrôle concernent les circuits moteurs spinaux appropriés.

Formation réticulée

La formation réticulée est constituée d'amas neuronaux complexes s'étendant dans le tronc cérébral. Certains neurones projettent vers des structures situées plus en avant dans le cerveau (en particulier la *formation réticulée ascendante* impliquée dans le contrôle de l'éveil et du sommeil). D'autres ont des projections descendantes par l'intermédiaire des faisceaux réticulospinaux, décrits ci-dessus. Les neurones de la formation réticulée impliqués dans le contrôle moteur agissent essentiellement sur les muscles axiaux (motricité du tronc, du cou) et sur ceux de la partie proximale (rhizomélique) des membres (hanches, épaules, etc.). La formation réticulée reçoit de multiples afférences provenant de la moelle (faisceaux spinoréticulaires, collatérales des faisceaux spinothalamiques) mais également des noyaux vestibulaires, du cervelet, des noyaux gris centraux, du cortex cérébral et de l'hypothalamus.

Le rôle principal de la formation réticulée est de *faciliter* l'activité des muscles axiaux et des ceintures, spécialement dans le maintien de la posture du corps contre la gravité. Dans cet objectif, les structures réticulaires agissent *conjointement* avec les structures vestibulaires. L'action de ces structures est mise en évidence chez l'animal par la préparation dite *décérébrée* de Sherrington (voir *infra*).

Noyau rouge

Le noyau rouge, situé dans la région mésentencéphalique, comprend deux parties: une *partie magnocellulaire* et une autre *parvocellulaire*. Les neurones de grande taille donnent naissance au *faisceau rubrospinal*, qui chemine dans

la colonne latérale de la moelle, au voisinage du faisceau pyramidal. Les axones rubrospinaux se terminent sur les interneurons de la substance grise médullaire. Le noyau rouge reçoit deux afférences importantes: l'une provenant du cortex moteur passant par le faisceau *corticorubrique*, l'autre en provenance du cervelet (*voie cérébello-dentato-rubrique*).

La partie magnocellulaire du noyau rouge possède une représentation somatotopique des muscles du corps, et la microstimulation de cette région déclenche des contractions musculaires. Cette représentation reste beaucoup moins précise que celle du cortex moteur. La voie corticorubrospinale «double» la voie corticospinale, dite pyramidale; elle est, comme elle, impliquée dans le contrôle de la motricité distale des membres, tels les mouvements du poignet. Mais le complexe rubrique est impliqué dans *la régulation des réflexes d'origine cervicale*. Ils sont mis en jeu par des modifications de la position de la tête par rapport au reste du corps. Ainsi: 1) la flexion de la tête entraîne une flexion des membres antérieurs et une extension des membres postérieurs; 2) l'extension de la tête provoque une extension des membres antérieurs et une flexion des membres postérieurs. Ces réponses ont un but: la position du corps s'adapte, par exemple, pour regarder «sous la table ou par-dessus la table»; 3) la rotation de la tête produit une extension des membres ipsilatéraux du côté vers lequel est tournée la face ou la gueule («membres-mâchoires»). La finalité de ce réflexe *de posture ou de position* est de supporter le poids de la tête. Les récepteurs des réflexes cervicaux sont probablement des corpuscules de Pacini situés dans les ligaments des articulations cervicovertébrales, particulièrement au niveau de l'articulation atloïdooccipitale. Le centre de ces réflexes est localisé dans la région cervicale supérieure de la moelle, les influx afférents passent par les racines dorsales de C₁ à C₃ et proviennent essentiellement des muscles de la partie postérieure du cou. La voie descendante est formée par le faisceau rubrospinal.

Noyaux vestibulaires

Si l'appareil vestibulaire est décrit plus loin dans le chapitre de Physiologie sensorielle, il est nécessaire d'indiquer ici son intervention dans la régulation du *tonus* et de la *posture* via les réflexes dits *labyrinthiques*.

Les réflexes toniques labyrinthiques s'étudient après section des racines dorsales des nerfs cervicaux (C₁, C₂, C₃) ou après avoir immobilisé la tête, la nuque et la partie supérieure du thorax dans un plâtre, et ce pour éviter que les réflexes cervicaux n'entrent en jeu. Ils sont dus à des modifications de la position de la tête par rapport au plan horizontal: 1) chez l'animal couché sur le dos, le tonus musculaire est maximal dans les muscles antigravitaires; 2) chez l'animal couché sur le ventre, le museau incliné à 45° au-dessous du plan horizontal, le tonus des muscles extenseurs est minimal; ce tonus prend des valeurs intermédiaires entre ces positions extrêmes.

Ces réponses disparaissent après section des nerfs vestibulaires. Les récepteurs se trouvent au niveau du vestibule. Des modifications de la position des récepteurs modifient de manière réflexe le tonus des membres. Les centres des réflexes labyrinthiques sont les noyaux *vestibulaires* et *réticulaires*; les fibres

afférentes passent dans les faisceaux vestibulospinal et réticulospinal.

Quand les réflexes toniques d'origine labyrinthique et d'origine cervicale sont simultanément mis en jeu, la réponse est la somme algébrique de leur réponse individuelle. Si on provoque une extension de la tête chez un animal décérébré dont le labyrinthe est intact, les influx d'origine labyrinthique augmentent le tonus dans les quatre membres, tandis que les propriocepteurs des muscles du cou tendent à provoquer une extension des membres antérieurs seulement et une flexion des membres postérieurs. Le résultat est une extension des membres antérieurs, puisque les deux réflexes tendent à y augmenter le tonus extenseur, et peu de modifications sont observées au niveau des membres postérieurs, les deux réflexes exerçant une influence opposée.

Les *réflexes d'attitude* sont facilement mis en évidence chez l'animal normal et chez l'homme, où leur action est beaucoup plus graduée du fait que les muscles fléchisseurs participent aussi aux réactions. Lorsqu'un chat aperçoit, au-dessus de lui, un morceau appétissant, il relève la tête, les membres antérieurs étant en extension, les membres postérieurs peu modifiés ou fléchis, mais ils se mettent brusquement en extension si l'animal décide de sauter.

Le *réflexe de redressement d'origine labyrinthique* s'observe chez l'animal couché en position latérale. Les influx provenant des saccules entraînent le redressement réflexe de la tête. Il s'ensuit celui du corps. L'organisation anatomique de cette réponse est identique à la précédente. Seule sa valeur fonctionnelle phasique ou dynamique contrastatistique diffère.

Décérébration: méthodes d'explication

En réalisant une décérébration chez le chat par *section intercolliculaire*, Sherrington montre, de façon princeps, comment les structures précédemment décrites règlent les activités toniques et posturales. Lorsque le tronc cérébral est sectionné au-dessus des noyaux vestibulaires (niveau médiopontique excluant le noyau rouge), s'installe *une rigidité de tous les muscles extenseurs antigravitaires*. Les quatre pattes sont en extension, la tête et la queue sont relevées. On «démontre», ainsi, l'influence excitatrice exercée par les noyaux vestibulaires sur tous ces muscles. Si la section est réalisée plus en avant, à mi-hauteur du mésencéphale, l'essentiel des projections réticulospinales est préservé et la rigidité devient encore plus nette, au point que l'animal peut tenir sur ses pattes par la seule activité des muscles extenseurs. La figure 2.30 traduit le formidable développement de cette hypertonie.

Si le cervelet est enlevé, la rigidité s'accroît encore. L'animal décérébré est un modèle pour l'expression de *l'action excitatrice* des noyaux vestibulaires et réticulaires *sur la musculature antigravitaire*. Outre cette intervention sur les muscles antigravitaires, le tronc cérébral contrôle d'autres types de mouvements, comme la plupart des mouvements simples de la tête et du tronc. L'analyse de cette situation expérimentale doit se faire également par rapport à *la levée de la puissante inhibition du système rubrique*. La désinhibition a permis le «démontage» des effets excitateurs réticulaires et vestibulaires.

Pollock et Davis (1930) apportent des informations déterminantes sur les origines

de l'hypertonie en effectuant une *décérébration dite ischémique*. La ligature des deux carotides et de l'artère basilaire à la jonction du bulbe et de la protubérance entraîne une intense rigidité des membres et de la musculature axiale. Ces ligatures ischéminent, et par conséquent détruisent une grande partie de la protubérance (en même temps que la partie rostrale du tronc cérébral et les hémisphères cérébraux) et environ la moitié du cervelet. Le résultat n'est pas exactement le même que celui obtenu par section intercolliculaire. La rigidité des membres persiste malgré la déafférentation par section des racines postérieures. Dans la décérébration intercolliculaire l'activité γ est très augmentée et entraîne la rigidité par augmentation des décharges afférentes des fuseaux qui, à leur tour, mettent en jeu de façon réflexe les motoneurones α . La déafférentation abolit cette rigidité réflexe. Les préparations ischémiques s'accompagnent d'une hypertonie musculaire que la déafférentation n'affecte pas. L'activité γ n'est donc pas responsable de la rigidité. Cette hypothèse est confirmée par d'autres résultats expérimentaux.

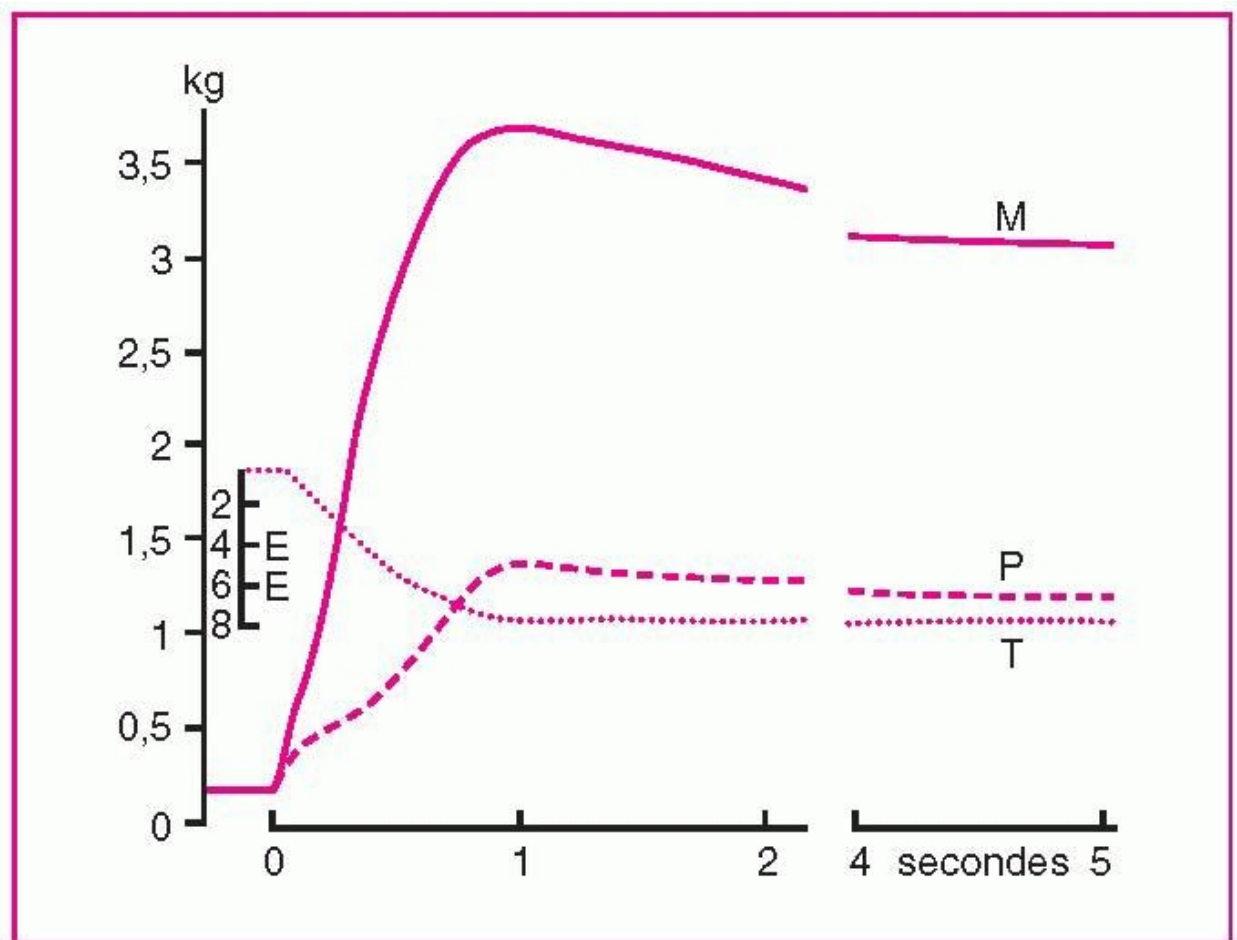


Figure 2.30 Mise en évidence du réflexe myotatique chez le chat décérébré. Le tendon du muscle quadriceps est attaché à un myographe isométrique; le fémur est fixé rigidement, indépendamment du myographe. L'animal repose sur une table qui peut être élevée ou abaissée par rapport au myographe, autorisant l'étirement ou le relâchement du quadriceps. La peau du membre est énnervée et les nerfs des autres muscles sectionnés. T: allongement du muscle lors de l'abaissement de la table. M: tension développée par le muscle innervé.

P: tension développée par le muscle après section du nerf musculaire. L'allongement du muscle (8 mm) produit une réponse réflexe avec développement rapide d'une tension de 3,5 kg (M). La section nerveuse supprime, à la réponse musculaire intrinsèque près (propriétés viscoélastiques), ce phénomène (P) (d'après Liddell et Sherrington, 1924).

Matthews et Rushworth (1958) révèlent que l'injection locale de procaine dans les troncs nerveux innervant les muscles, en état de rigidité ischémique, n'abolit pas le tonus musculaire, à moins que le nerf moteur, lui-même, ne soit paralysé. La procaine bloque de façon sélective la conduction des fibres γ . Ce blocage n'entraîne apparemment aucune modification de l'hypertonie de décérébration ischémique. Alternativement dans la section intercolliculaire, les réponses réflexes sont dues, de façon évidente, à une décharge des fibres γ . Le refroidissement du lobe antérieur du cervelet transforme le comportement réflexe de ce type de préparation en celui observé au cours de la décérébration ischémique. Le réchauffement du lobe antérieur fait réapparaître l'activité γ . Ces résultats expliquent pourquoi la rigidité de «décérébration ischémique» n'est pas influencée par la déafférentation des membres puisqu'elle ne met pas en jeu la décharge des afférences fusoriales.

Au total, la décérébration ischémique induit *une hypertonie non myotatique* et la déafférentation du membre ne la modifie pas. Cette hypertonie, maintenue par une décharge excessive des motoneurones α , est la conséquence d'une modification instaurée par la cérébellectomie; elle apparaît à la suite de l'ablation du cervelet chez un animal porteur d'une décérébration classique. L'augmentation du tonus est due à la libération des réflexes d'origine vestibulaire qui ne sont plus soumis à l'effet tonique inhibiteur du lobe antérieur du cervelet. L'hypertonie ischémique est abolie par labyrinthectomie bilatérale ou par section bilatérale de la VIII^e paire crânienne.

Dans les circonstances habituelles, le tonus musculaire est déterminé par des mécanismes myotatiques et non myotatiques avec, toutefois, prédominance des premiers. Le cervelet intervient dans la liaison entre les motoneurones α et γ . Quand il est intact, la plupart des facteurs qui jouent sur le tonus musculaire utilisent le mécanisme γ . Après cérébellectomie, la liaison α - γ est coupée et le tonus devient non seulement indépendant de l'activité γ , mais est soumis au système réflexe vestibulaire qui agit *directement* sur les motoneurones α . L'activité cérébelleuse normale s'oppose à l'action de cette composante non myotatique.

Réflexe myotatique: mise en jeu segmentaire et suprasegmentaire

Une *première modalité* de mise en jeu du réflexe myotatique relève de l'action qu'exerce en constance la *pesanteur* sur les différents segments du corps. Le poids du corps tend continuellement à fléchir les articulations et, par conséquent, à étirer les muscles extenseurs, qui sont antigravifiques. Le réflexe myotatique qui en résulte s'oppose à la pesanteur et contribue à maintenir le tonus de ces muscles et, donc, la position debout. Telle est la finalité première du réflexe myotatique; ses doubles possibilités d'interventions phasique et tonique (ou dynamique et statique) lui confèrent une large compétence d'intervention dans l'ajustement et le maintien d'une activité tonique cohérente.

La *seconde modalité* implique les motoneurones γ . Ceux-ci, par les influences supraspinales qu'ils reçoivent, représentent le chaînon moteur qui autorise l'expression de réflexes complexes d'adaptation statique, tels les réflexes toniques à point de départ cervical ou vestibulaire. Le tableau 2.3 résume le type d'influences facilitatrices ou inhibitrices exercées par les grandes voies descendantes sur les motoneurones des extenseurs.

Ces données s'inversent, en partie, pour les motoneurones des fléchisseurs. La voie corticospinale est composée de fibres nerveuses d'origine très variée. Le «véritable faisceau pyramidal» qui s'articule directement avec les motoneurones de la lamina IX représente seulement 3 à 5%. Ses influences interfèrent sur les motoneurones α et γ et, lors de l'exécution motrice, il y a en général coactivation (Merton, Matthews).

Voies descendantes	Motoneurones γ	Motoneurones α
Faisceau réticulospinal pontique	facilitateur	
Faisceau réticulospinal bulbaire	inhibiteur	
Faisceau rubrospinal	inhibiteur	
Faisceau vestibulospinal		facilitateur

Diverses structures hautes manifestent leurs effets sur les motoneurones via les voies descendantes, essentiellement les voies réticulospinales. Plusieurs territoires corticaux, le néostriatum et le cervelet ont un pouvoir modulateur sur les neurones réticulaires du tronc cérébral, d'où proviennent ces voies (Fig. 2.31). Les noyaux cérébelleux maintiennent une activité tonique sur la substance réticulée pontique facilitatrice (*voies dentato- et fastigio-réticulaires*). La stimulation du cortex cérébelleux agit sur les cellules de Purkinje, inhibitrices des neurones nucléaires, et supprime l'action facilitatrice de la voie réticulospinale. Cette dépression s'observe à la fois sur les motoneurones α et γ , autant pour les extenseurs que pour les fléchisseurs. L'action du cervelet, par les connexions cérébello-thalamo-corticales, joue également sur les motoneurones grâce à la voie pyramidale. Ces données anatamophysiologiques sont mises à profit dans la neurostimulation chronique du cortex cérébelleux pour tenter de réduire certains états statiques graves.

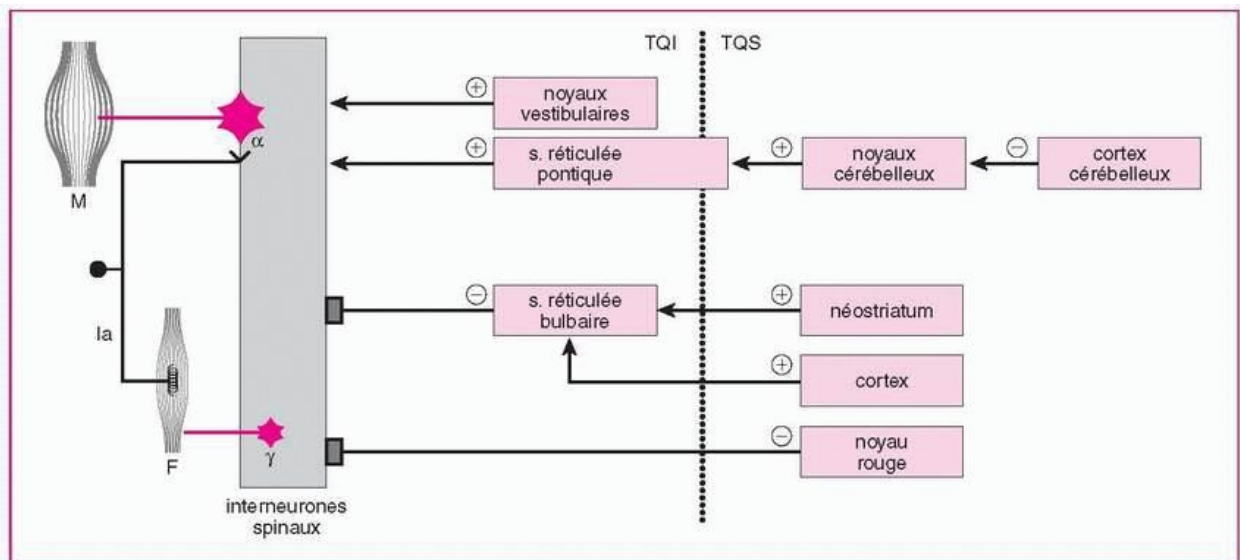


Figure 2.31 Schéma résumant les influences supraspinales sur le fonctionnement du réflexe myotatique. La voie corticospinale pyramidale n'est pas représentée. TQI: tubercules quadrijumeaux inférieurs; TQS: tubercules quadrijumeaux supérieurs. La ligne en pointillé indique le niveau de la section de décérébration intercolliculaire; F: fuseau neuromusculaire; M: fibres musculaires. Les influences supraspinales s'exercent essentiellement via des interneurons (grisés).

Fonctions motrices des noyaux gris centraux

On regroupe sous le nom de «noyaux gris centraux» (NGC) plusieurs structures sous-corticales: le *néostriatum* (formé par le noyau caudé et le putamen), le *paléostriatum* ou *globus pallidus* (ou pallidum), formé d'une partie externe (GPe) et d'une partie interne (GPi). On y associe d'autres structures à la limite du diencephale et du tronc cérébral: la *substance noire* (locus niger, formé de la *pars compacta*, ou SNc, et de la *pars réticulata*, ou SNr, équivalent du GPi), le *noyau sous-thalamique* (corps de Luys) et, par extension, certains *noyaux thalamiques* à compétence motrice (*noyau ventral latéral*, ou VA, VL) ou aspécifique (*noyau centro-médian*, ou CM) et enfin des noyaux réticulaires, tel le *noyau pédonculo-pontin* (NPP).

L'ensemble de ces structures, liées par des connexions très complexes, intervient dans le contrôle des actes moteurs. Ce contrôle est effectué *en étroite association avec le cortex cérébral*. Cependant, les noyaux gris centraux ne sont pas isolés des informations sensorielles, ils sont «informés» sur la périphérie. Leurs fonctions motrices sont susceptibles d'être mises en jeu directement par des afférences sensorielles.

Certains programmes moteurs sont «pilotés» par les noyaux gris centraux sans intervention du cortex moteur. Les animaux sans cortex moteur sont d'ailleurs capables d'une motricité grossière (*motricité holistique*). Un chat sans cortex moteur marche, s'alimente, a des comportements agressifs. La lésion additionnelle des noyaux gris centraux ne laisse subsister que des mouvements rudimentaires et stéréotypés. Les connexions entre les noyaux gris centraux sont nombreuses et souvent *réciroques*. Leur étude a bénéficié, ces dernières

années, d'intenses approches multidisciplinaires (anatomie, électrophysiologie, imagerie fonctionnelle, caméra à positions ou PET-Scan).

Il est admis que les liens cortico-sous-corticaux s'organisent entre les *régions corticales à fonction motrice* (aire 4, aire 6, aire motrice supplémentaire (AMS) et même cortex préfrontal) et le *néostriatum* (noyau caudé et putamen), d'une part, et le *néostriatum* et le *globus pallidus*, le *noyau sous-thalamique* et le *thalamus moteur* (VA, VL), d'autre part. Enfin, à partir du VL, une *voie thalamocorticale*, glutamatergique, se focalise sur l'AMS. Les neurones thalamiques exercent donc une action excitatrice sur les neurones corticaux à compétence motrice. Ces interrelations sont traduites dans le schéma proposé par Alexander et Crutcher (1990) (Fig. 2.32A et B). Les voies liant le cortex au néostriatum sont essentiellement excitatrices et utilisent le *glutamate* comme neurotransmetteur.

L'organisation histologique du néostriatum (noyau caudé et putamen) s'appuie sur un aspect original dit «en mosaïque» composé de deux compartiments différents: des *îlots neuronaux* ou *striosomes* et un espace vaste plus pauvre en cellules: la *matrice* (Goldman-Rakic). Les neurones dopaminergiques de la substance noire (*pars compacta*) projettent surtout sur les neurones striosomateux et plus particulièrement sur ceux de la partie dorsolatérale (*fonction sensori-motrice*); ceux de l'aire tegmento-ventrale (ATV) projettent sur la matrice néostriatale avec prédilection sur la région ventro-médiane (*fonction limbique*). Ainsi les terminaisons dopaminergiques vont-elles pouvoir influencer l'activité des neurones GABAergiques striataux de sortie (*medium spiny cells* ou cellules étoilées de taille moyenne). Leurs axones de projection gagnent ensuite soit le globus pallidus interne (GPi), formant la *voie striato-pallidale directe inhibitrice*, soit le globus pallidus externe (GPe), constituant la *voie striato-pallidale indirecte*. L'effet inhibiteur exercé sur le GPe a pour conséquence de déprimer l'activité de la *voie GPe-noyau sous-thalamique*, elle-même GABAergique. Les neurones du NST sont glutamatergiques et ont une action facilitatrice, par le faisceau subthalamo-pallidale, sur les cellules GABAergiques du GPi.

Finalement les deux voies striatales modulent l'activité du GPi, la directe en l'inhibant, l'indirecte en l'excitant. Quant aux effets des voies dopaminergiques nigro-néostriatales sur le double circuit, on les résume ainsi: 1) elles excitent, via les récepteurs D1, les neurones néostriataux du circuit direct (où sont colocalisés GABA et SP) qui inhibent les neurones GABAergiques de sortie (GPi et SNpr), lesquels projettent sur les relais thalamiques (VA, VL, CM) (Fig. 2.32B). Son activation désinhibe et partant facilite les relais thalamiques; 2) elles inhibent, via les récepteurs D2, les neurones néostriataux du circuit indirect (où sont colocalisés GABA et enképhaline). En cascade, s'enchaînent la désinhibition du GPe, l'inhibition du NST, une dépression relative du GPi et, là encore, une facilitation thalamique (voir supra, «Récepteurs»).

Au total, la *DA* facilite le fonctionnement du relais thalamo-cortical tant: 1) par la voie directe (désinhibition GPi-VL) que 2) par la voie indirecte (sous-activation du GPi et encore désinhibition GPi-VL). Elle renforce l'activation du néocortex moteur (aires 4, 6, 8, AMS). La physiopathologie tant de l'akinésie que des hyperkinésies découlera en grande partie d'un ou de plusieurs déséquilibres de

cet ensemble réciproque.

Au plan neurophysiologique, qu'observe-t-on? L'activation du putamen par le cortex cérébral entraîne, en retour, *une activation des cellules de l'AMS* au travers du VL. Au repos, les neurones du GPi sont spontanément actifs et exercent une *inhibition* de l'activité des cellules du VL. L'activation corticale excite les neurones du putamen, et subséquemment ces derniers inhibent les neurones du globus pallidus; dès lors, les cellules du VL, libérées de l'inhibition pallidale, s'activent. L'activation du VL a pour effet ultime de *faciliter l'activité de l'AMS*.

Cette partie du circuit agit comme *une boucle de rétroaction positive (feedback)*. Elle favorise la focalisation des informations, issues de larges régions corticales, sur l'aire motrice supplémentaire. Le signal de l'exécution d'un mouvement volontaire opère lorsque l'activation de l'AMS atteint un seuil approprié. L'influence de la boucle cortico-sous-cortico-corticale, par la concentration de l'information corticale sur l'AMS, est déterminante pour «atteindre» ce niveau d'excitabilité.

Dans l'activation du VL, en réponse au relâchement de l'inhibition, des données récentes précisent le jeu respectif du circuit direct et indirect. Si le premier intervient dans la focalisation thalamo-corticale nécessaire à la genèse d'un geste précis, le circuit indirect (GPe-NST-VL) participe aussi à ce processus mais via une inhibition des zones thalamiques entourant le territoire somatotopique «actif» (renforcement par «inhibition en couronne»). En d'autres termes le fonctionnement parallèle et réciproque des deux circuits aboutit à favoriser l'exécution d'un acte précis («choisi») en évitant sa perturbation par des «mouvements parasites de voisinage» (Mink).

La régulation du «cortex élargi» par ces boucles sous-corticales s'appuie sur un «carrefour stratégique»: les neurones striataux de sortie (*medium spiny cells*). Ces derniers sont afférentés à la fois par les *terminaisons glutamatergiques du cortex* (cortex préfrontal, aires motrices, cortex pariétal postérieur) et par les terminaisons *dopaminergiques mésencéphaliques* (substance noire et ATV) (Fig. 2.16). Toute activation cortico-striatale est «modulable» par le système dopaminergique via les différents types de récepteurs (D₁, D₂, D₃, etc.). La DA joue un rôle permissif (ou non) sur la transmission cortico-striatale. Les affections motrices, dites extrapyramidales, trouvent tout ou partie de leur origine dans un dysfonctionnement de la libération de DA et, partant, de sa concentration striatale ambiante (Fig. 2.33).

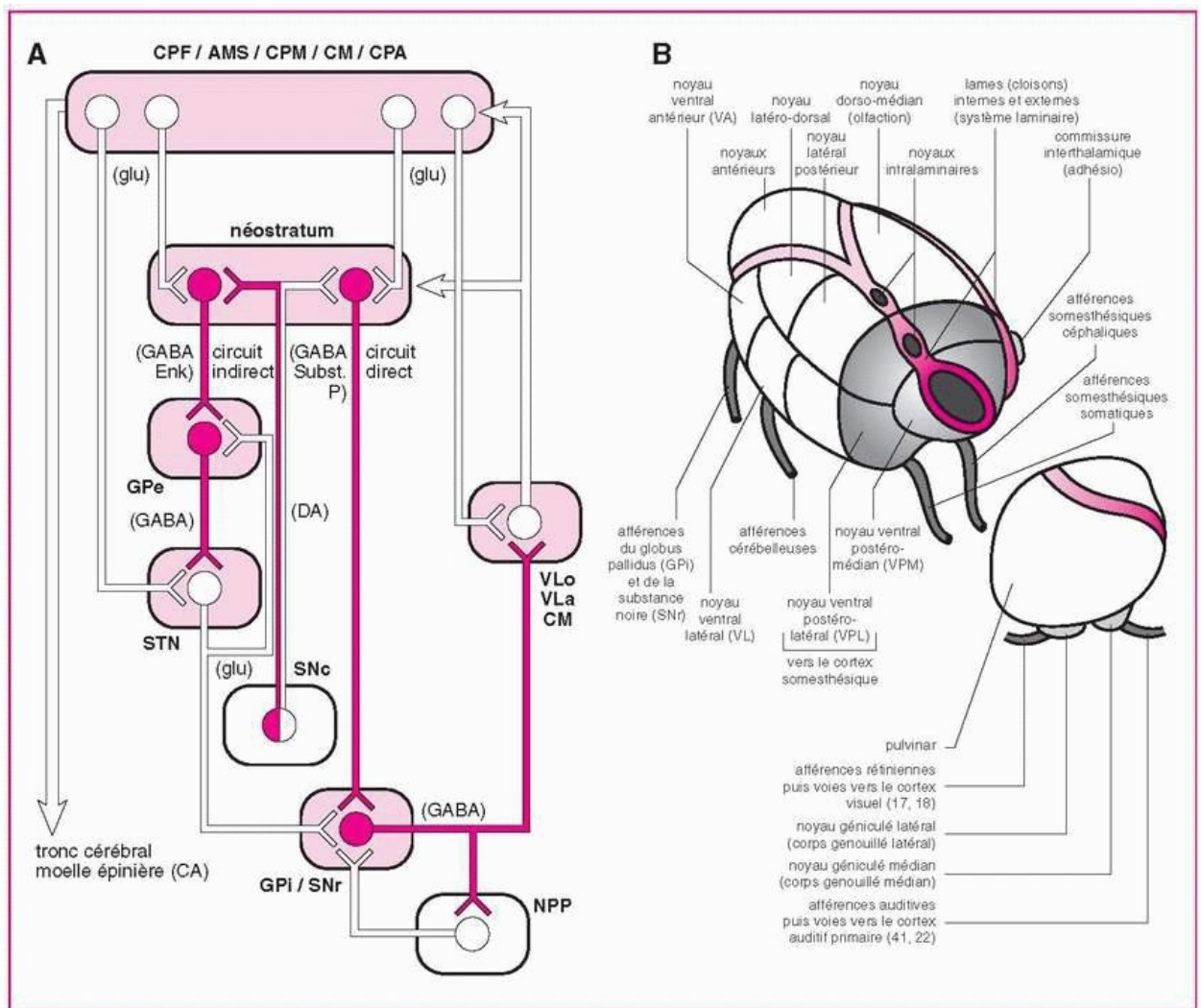


Figure 2.32 A. Connexions générales des noyaux gris centraux (d'après Alexander et Crutcher, 1990). B. Organisation des territoires (noyaux) thalamiques (emprunté à Gozzaniga et al.).

DA: dopamine; **Enk:** enképhaline; **GABA:** acide gamma amino-butyrique; **Glu:** glutamate; **Subst. P:** substance P;

GPe: globus pallidus externe; **GPI:** globus pallidus interne; **VLo:** noyau ventral latéral, pars oralis; **VA (VLa):** noyau ventral antérieur;

CPM: cortex prémoteur (aire 6); **CPA:** cortex pariétal associatif (aires 5 et 7); **NPP:** noyau pédonculopontin;

SNc: substance noire, pars compacta; **SNr:** substance noire, pars reticulata; **STN:** noyau sous-thalamique; **CPF:** cortex préfrontal;

AMS: aire motrice supplémentaire; **CM:** cortex moteur (aire 4); **CA:** corne antérieure de la moelle épinière (zone IX de Rexed).

Parmi ces affections, on caractérise celles exprimant un «déficit d'activité motrice» (*akinésie*) et celles, sortes d'images en miroir, se traduisant par un «excès» de mouvements anormaux et involontaires (*hyperkinésies*).

Chef de file des akinésies, la *maladie de Parkinson* (MP) est, de très loin, la plus fréquente des maladies des noyaux gris centraux. Cliniquement, elle associe une rigidité musculaire (hypertonie), un tremblement de repos d'une fréquence de 4 à 6 Hz (bien visible au niveau des mains) et une akinésie (impossibilité ou très grande lenteur à l'initiation du mouvement volontaire). La maladie de Parkinson est provoquée par la *dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriatale*. Les neurones pigmentés de la substance noire meurent progressivement et leurs axones néostriataux disparaissent. Il en résulte une diminution de la libération de la dopamine.

La conséquence de cette *carence dopaminergique* est une hypostimulation des récepteurs D1 et D2 des *medium spiny cells* et, en bout de réseau une «acutisation» de l'inhibition du thalamus moteur. Il s'ensuit un abaissement de l'excitabilité de l'AMS et, au plan clinique, l'émergence du syndrome parkinsonien, surtout de l'akinésie. L'utilisation dans cette affection de la L-Dopa, précurseur de la DA, a changé fondamentalement la situation des patients. On rétablit, de la sorte, un équilibre dans la circuiterie sous corticale. Le thalamus (VL) s'extrait de son «état surinhibé».

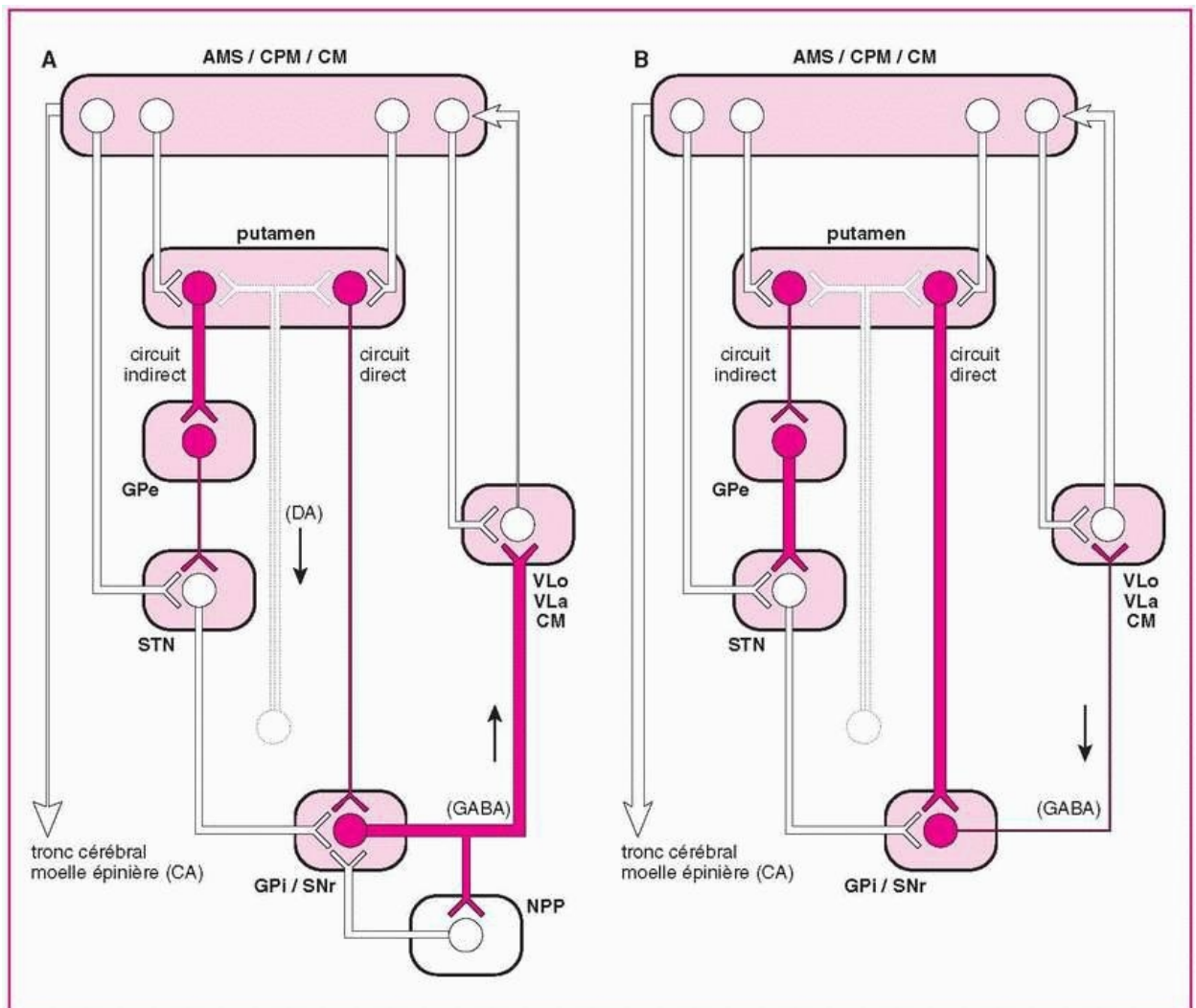


Figure 2.33 Transpositions des conséquences pathologiques sur le schéma de la connectivité fonctionnelle des noyaux gris centraux.

A. Syndrome de type parkinsonien (akinésie et hypertonie);

B. Syndrome de type choréique (hyperkinésies ou dyskinésies) (d'après Alexander et Crutcher, 1990).

DA: dopamine; Enk: enképhaline; GABA: acide gamma amino-butyrique; Glu: glutamate; Subst. P: substance P;

GPe: globus pallidus externe; GPi: globus pallidus interne; VLo: noyau ventral latéral, pars oralis; VA (VL_a): noyau ventral antérieur;

CPM: cortex prémoteur (aire 6); CPA: cortex pariétal associatif (aires 5 et 7); NPP: noyau pédonculopontin;

SNC: substance noire, pars compacta; SNr: substance noire, pars reticulata; STN: noyau sous-thalamique; CPF: cortex préfrontal;

AMS: aire motrice supplémentaire; CM: cortex moteur (aire 4); CA: corne antérieure de la moelle épinière (zone IX de Rexed).

De surcroît, la réalisation de modèle de maladie de Parkinson chez le singe par une neurotoxine, le MPTP, poison des neurones à DA, a permis de mieux comprendre les dysfonctions des NGC. Le NST devient une nouvelle cible dans la stratégie thérapeutique car les neurones subthalamiques sont hyperactifs par la levée du frein GABAergique, GPe-NST. Au plan expérimental, la destruction ou, mieux, *la stimulation à haute fréquence (SHF)*, du NST, forme de «blocage réversible», abolit l'akinésie et l'hypertonie. La SHF a été, avec succès, transférée à l'homme dans les formes de parkinsonisme L-Dopa résistant.

Aspect historique intéressant, la maladie de Parkinson a été considérée, avant «l'ère dopaminergique» (Hornikiewicz et Erhinger, 1960), comme la conséquence d'un emballement cholinergique. En effet, les interneurons à ACh du striatum hyperfonctionnent dans cette affection. Les anticholinergiques muscariniques furent largement utilisés avant l'introduction de la L-Dopa. En fait, l'hypercholinergie suit le déficit en DA, véritable *primun movens* du processus morbide.

La *dégénérescence striato-nigrique*, affection plus rare que la MP, associe une dépopulation des neurones de sortie striataux et des neurones à DA nigraux. Elle entraîne une akinésie majeure et une hypertonie d'emblée L-Dopa résistante.

Les *hyperkinésies* regroupent plusieurs ensembles syndromiques: chorée, athétose, ballisme, dyskinésies.

La *chorée* est caractérisée par des mouvements involontaires, incoordonnés et brusques des membres ou d'autres segments du corps. Ils s'associent à une altération sévère des fonctions cognitives. La forme la plus fréquente est la *chorée de Huntington*, maladie héréditaire qui se révèle vers l'âge de 30-40 ans. Son trait neuropathologique est une dépopulation sévère du néostriatum.

L'*athétose* est caractérisée par des mouvements involontaires lents, plus ou moins continus et évoquant une reptation, touchant les membres, le cou, la tête. Les lésions touchent la partie latérale du globus pallidus et éventuellement

le néostriatum.

Le *ballisme* correspond à des mouvements involontaires brusques, violents, de grande amplitude, touchant les segments entiers du corps (projection d'un bras), survenant à une fréquence variable. Ils affectent en général une moitié du corps (*hémiballisme*). La lésion, très précise, porte sur le NST.

Les *dyskinésies* incluent des mouvements hyperkinétiques et involontaires mimant des aspects choréiques. Elles sont, la plupart du temps, liées à des causes *iatrogènes* (neuroleptiques, L-Dopa). Elles peuvent s'associer à des perturbations toniques (dystonies) (voir « Récepteurs »).

Deux autres *dysfonctionnements hyperdopaminiques*, à caractère psychomoteur, sont à mentionner. Le *syndrome de Gilles de la Tourette* associe des tics impressionnants avec stéréotypies motrices, bruits bizarres (aboielements) et coprolalie. Cette situation serait liée à des décharges anormales dans le putamen. Celles-ci génèrent les automatismes moteurs (tics). Ils émergent du fait d'un *manque d'activité* dans des régions hautes dévolues à bloquer de telles activités inappropriées (cortex préfrontal dorsolatéral, cingulum antérieur). Dans les *troubles obsessionnels compulsifs (TOC)*, des phénomènes similaires surviendraient à partir du noyau caudé. Dans les TOC, s'installe un sentiment obsédant d'erreurs et la nécessité impérieuse de recommencer (fonction anormale du cortex orbitofrontal et cingulaire).

Ces différentes symptomatologies, allant de l'akinésie à l'hyperkinésie, indiquent que le système dopaminergique, à partir de sa *propre homéostasie*, est susceptible de basculer vers un déficit ou un emballement et de surcroît d'osciller entre ces deux états (*akinésie parkinsonienne — dyskinésies à la L-Dopa*).

Cervelet

Le cervelet ne dispose pas de la capacité de déclencher un mouvement par lui-même. Il n'en est pas moins indispensable à la réalisation d'un mouvement précis et harmonieux. Une lésion du cervelet entraîne des perturbations importantes des mouvements rapides des membres supérieurs, de la marche, voire de la phonation, malgré l'absence de toute paralysie ou perturbation sensitive.

Le cervelet est placé «en dérivation» par rapport aux grandes voies motrices. Il en reçoit des informations, de même qu'il reçoit des informations sensorielles provenant de la périphérie, en particulier proprioceptives. Le cervelet compare ces données avec le programme moteur en cours de réalisation, et réagit en y apportant des corrections. Il s'agit d'un *système de contrôle de l'acte moteur*. Le cervelet intervient dans la commande et ajuste les activités motrices (élaborées ailleurs) et participe à leur planification. Il intervient pour déterminer les paramètres cinétiques (vitesse, accélération) et cinématiques du mouvement (amplitude, force et direction). Il module le tonus postural; une lésion du cervelet chez l'homme entraîne plutôt une hypotonie. Il règle le «gain» des réflexes oculo-vestibulaires. Il participe à l'apprentissage moteur.

Le cervelet possède une remarquable organisation anatomique

particulièrement adaptée pour réaliser les ajustements nécessaires pendant le déroulement de l'acte moteur. Il est divisé, dans le plan sagittal, en trois lobes: antérieur (lobules I à V), postérieur (lobules VI à IX) et flocculonodulaire (lobule X). Le lobe flocculonodulaire est la partie la plus ancienne phylogénétiquement (*archeocerebellum*); elle est étroitement associée au système vestibulaire. L'examen du cervelet, sur un plan frontal, montre les différentes parties qui le composent. Sur la ligne médiane se trouve le vermis, qui contrôle les mouvements des muscles axiaux (cou, épaules, hanches, muscles paravertébraux). Les hémisphères cérébelleux sont situés de chaque côté du vermis. Ils comprennent une partie intermédiaire (*paléocerebellum*), qui contrôle le fonctionnement des muscles distaux des membres, et une partie latérale, qui est impliquée dans la coordination des actes moteurs (*néocerebellum*). Le cervelet est une structure plissée, chaque repli étant appelé *folium*. Le cortex cérébelleux est situé à la surface du cervelet, et la substance blanche contient les noyaux profonds, en particulier le noyau dentelé, le noyau interposé et le noyau fastigial. Le cervelet est relié au tronc cérébral par trois paires de pédoncules: les pédoncules cérébelleux supérieur, moyen et inférieur.

Le cervelet possède des représentations des différentes parties du corps (*représentations somatotopiques*). Ces représentations reçoivent des informations de la périphérie et envoient des réponses aux régions appropriées du thalamus, des noyaux gris, de la formation réticulée, etc. Deux représentations somatotopiques coexistent: l'une sur le lobe antérieur, l'autre sur le lobe postérieur. La partie axiale du corps est représentée dans la région du vermis, les membres et la tête dans les parties intermédiaires des hémisphères. En revanche, les parties latérales des hémisphères cérébelleux ne contiennent pas de représentation somatotopique.

En fonction des entrées qu'il reçoit, le cervelet est subdivisible en une partie dominée par les afférences vestibulaires, correspondant au lobe flocculonodulaire, une autre par les afférences spinales, correspondant surtout au vermis, et une dernière par les afférences issues des noyaux du pont, correspondant aux hémisphères.

La répartition de ces nombreuses afférences est déclinable de la façon suivante (Fig. 2.34):

- la voie corticopontocérébelleuse de Turk-Meynert est issue des cortex moteur et somesthésique. Après un relais dans les noyaux du pont, les fibres croisent la ligne médiane (faisceaux pontocérébelleux) pour atteindre l'hémisphère cérébelleux opposé par le pédoncule cérébelleux moyen (projections au noyau dentelé et au cortex). Ces projections participent à la régulation des mouvements distaux des membres et à la programmation du mouvement;
- les afférences du tronc cérébral proviennent de l'olive inférieure, des noyaux vestibulaires et de la formation réticulée;
- les afférences d'origine périphérique parviennent au cervelet par l'intermédiaire de plusieurs faisceaux. Les plus importants sont les faisceaux spinocérébelleux dorsal et ventral (dits de Fleschig et Gowers) pour les

membres inférieurs et le tronc, et les *faisceaux cunéocérébelleux* et *spinocérébelleux* rostral pour les membres supérieurs et le tronc.

Les signaux véhiculés par ces faisceaux proviennent essentiellement des fuseaux neuromusculaires, mais également d'autres récepteurs tels que les organes tendineux de Golgi, les récepteurs articulaires et certains récepteurs cutanés. Le faisceau spinocérébelleux dorsal direct transmet l'essentiel de ces messages, alors que le faisceau spinocérébelleux ventral (croisé, mais qui avec une double décussation demeure ipsilatéral) a surtout la charge de répercuter vers le cervelet une information sur les commandes motrices *en cours d'exécution*. Ces deux faisceaux informent le cervelet du déroulement de la commande motrice et de ses conséquences (c'est-à-dire le niveau de contraction musculaire, la tension des tendons, la position des différents segments du corps, etc.). Les faisceaux spinocérébelleux possèdent les vitesses de conduction axonales les plus élevées du système nerveux central. Le cervelet est renseigné instantanément de l'évolution des paramètres du mouvement. En plus des faisceaux spinocérébelleux, le cervelet reçoit indirectement des informations de la périphérie par l'intermédiaire de la formation réticulée et de l'olive inférieure.

Les *efférences* du cortex cérébelleux (Fig. 2.34) se font vers les trois noyaux situés dans la profondeur du cervelet: *les noyaux dentelé, interposé et fastigial*, qui possèdent leurs propres projections.

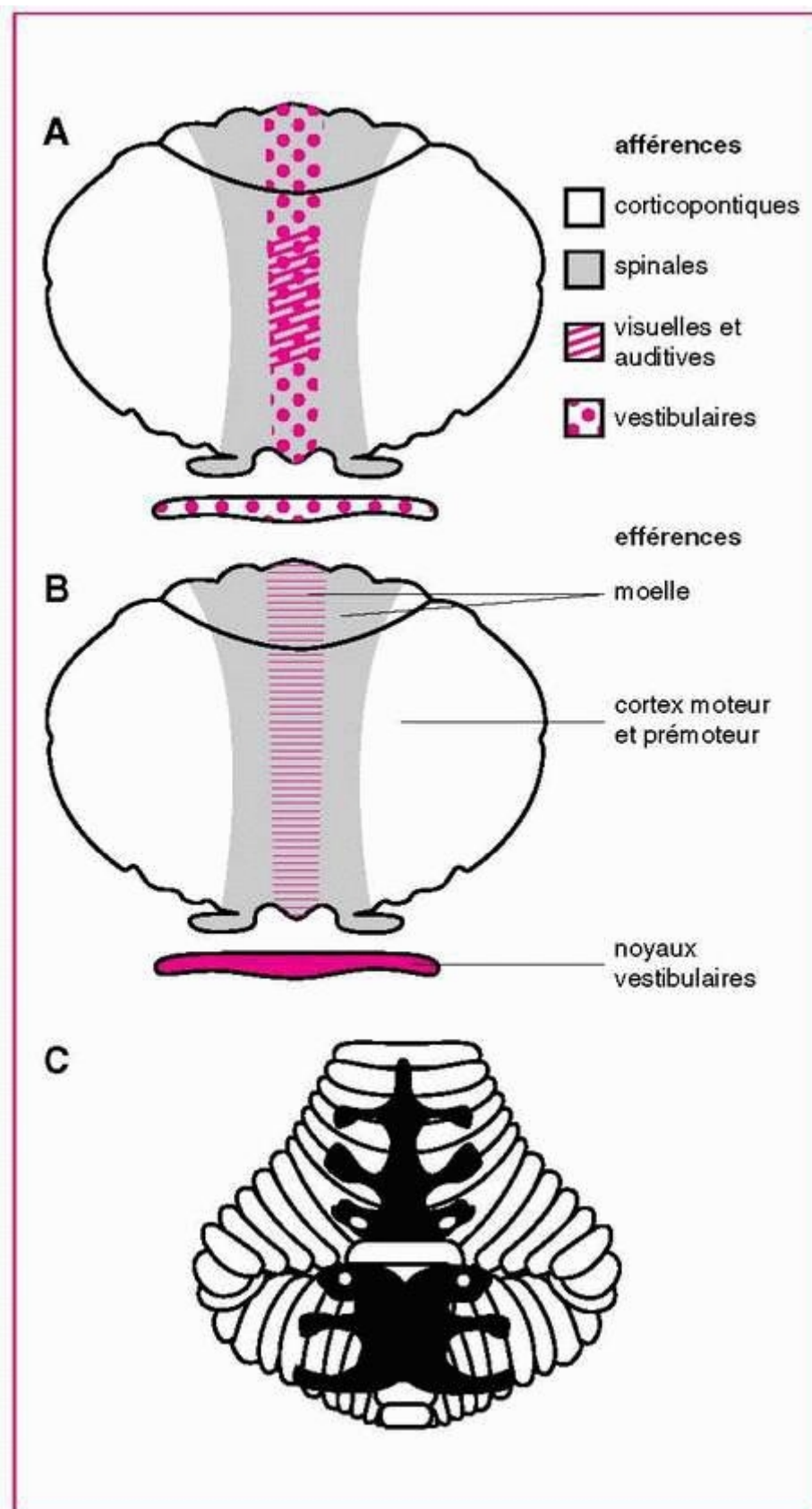


Figure 2.34 Représentation schématique des principales afférences (A) et efférences (B) du cortex cérébelleux.

Topographie des afférences somato-sensorielles au cortex cérébelleux (C).

L'organisation microphysiologique du cortex cérébelleux est remarquable de précision (Fig. 2.35A et B). Cette organisation se fait autour de la *cellule de Purkinje*. Celle-ci est connectée avec les neurones des noyaux profonds. Le couple cellule de Purkinje-cellule nucléaire forme *l'unité fonctionnelle* de base du cervelet. Le cortex cérébelleux est constitué de trois couches: *couche moléculaire*, *couche des cellules de Purkinje*, *couche des cellules granulaires*.

Les informations qui rejoignent le cortex cérébelleux se regroupent dans deux types d'afférences: *fibres grimpantes* et *fibres moussues*. Les fibres grimpantes proviennent toutes de *l'olive inférieure*. Elles donnent des collatérales aux noyaux profonds du cervelet puis montent jusqu'à la couche moléculaire du cortex où elles établissent des synapses avec les dendrites des cellules de Purkinje. Les fibres moussues envoient des collatérales vers les noyaux profonds puis établissent des synapses excitatrices dans la couche granulaire du cortex avec les dendrites des cellules granulaires. Celles-ci envoient leurs axones dans la couche moléculaire, où ils se divisent en deux branches appelées *fibres parallèles*. Ces fibres établissent de nombreuses synapses excitatrices avec les dendrites des cellules de Purkinje, les cellules de Golgi et des interneurones de la couche moléculaire (*cellules étoilées* et *cellules en panier*). Une fibre parallèle contacte environ 50 *cellules de Purkinje* et une cellule de Purkinje reçoit des synapses d'environ 200 000 *fibres parallèles*. Les cellules granulaires reçoivent des synapses de nombreuses fibres moussues. La zone de terminaison des fibres moussues est appelée *glomérule cérébelleux*. Les *cellules de Golgi* établissent des terminaisons *inhibitrices* avec ces glomérules. Les *cellules étoilées* et *en panier* sont des interneurones inhibiteurs qui contactent les cellules de Purkinje: les cellules étoilées font synapses sur les dendrites et les cellules en panier sur les corps cellulaires des cellules de Purkinje. L'arborisation axonale des cellules en panier est perpendiculaire au grand axe du folium (*fibres transverses*).

Les cellules de Purkinje sont les *cellules de projection* du cortex cérébelleux (Fig. 2.35B). Elles reçoivent de nombreuses synapses excitatrices des fibres parallèles sur leurs dendrites. Chaque cellule de Purkinje reçoit également la connexion excitatrice puissante d'une fibre grimpante. Celle-ci se divise à plusieurs reprises le long de l'arbre dendritique de la cellule de Purkinje et établit de nombreux contacts avec elle.

La stimulation des fibres moussues déclenche un potentiel d'action «simple» (*simple spike*) dans la cellule de Purkinje, alors que celle d'une fibre grimpante déclenche une décharge répétitive ou potentiel d'action «complexe» (*complex spike*). Les potentiels d'action complexes modulent la réponse à la stimulation des fibres moussues (Eccles, Llinas). Les interneurones inhibiteurs (*cellules étoilées* et *cellules en panier*) produisent des potentiels synaptiques inhibiteurs dans les cellules de Purkinje. Les axones des cellules de Purkinje quittent le cortex cérébelleux et se terminent essentiellement sur les noyaux cérébelleux profonds, mais aussi dans le noyau vestibulaire latéral. La décharge de la cellule de Purkinje inhibe l'activité des neurones dans les noyaux cérébelleux profonds via le GABA. Au total, la *modulation* par le cortex cérébelleux s'opère via une *inhibition* de l'activité des noyaux cérébelleux profonds, eux-mêmes modulant l'activité d'autres structures.

La voie des fibres moussues active les cellules granulaires et celles de Purkinje, mais elle peut inhiber indirectement les cellules de Purkinje par l'intermédiaire des cellules étoilées et en panier. La voie des fibres moussues est également modulée par les contacts inhibiteurs des *cellules de Golgi*.

Alors que les fibres grimpantes ont un pouvoir excitateur puissant sur les cellules de Purkinje, l'influence excitatrice des fibres parallèles est plus modeste. Il faut la stimulation d'un grand nombre de fibres moussues (donc de fibres parallèles) pour obtenir l'activation d'une cellule de Purkinje. De plus, les caractéristiques des excitations obtenues par les deux types de fibres sont différentes: les fibres grimpantes entraînent une réponse précise et spécifique, alors que les fibres moussues entraînent une réponse de type tonique.

granulaires (c) et repose sur la substance blanche (d). L'unité de base du cortex est la cellule de Purkinje (1). Il existe d'autres types cellulaires: cellule granulaire (2), cellule en panier (3), cellule étoilée (4), cellule de Golgi (5). L'axone des cellules de Purkinje quitte le cortex cérébelleux vers les noyaux (6). Les afférences au cortex sont les fibres grimpantes (7) et moussues (8). Les axones des cellules granulaires se divisent en fibres parallèles (9) qui établissent des contacts synaptiques avec les dendrites des cellules de Purkinje.

B. Fort grossissement. On retrouve les différents éléments qui composent le cortex cérébelleux (1 à 9). Les fibres moussues constituent avec les cellules granulaires (2) une structure appelée glomérule cérébelleux (G). Les influences excitatrices et inhibitrices sont indiquées respectivement par (+) et (-).

Les noyaux cérébelleux profonds reçoivent une projection du cortex cérébelleux organisée de façon topographique. Si les neurones de ces noyaux sont contactés par des collatérales des fibres grimpantes et moussues à action excitatrice, leur principale source d'information provient des cellules de Purkinje via des synapses inhibitrices. L'activité des noyaux profonds est *tonique*. La modulation de cette activité permet l'émission par le cervelet d'un *signal inhibiteur* si l'activité tonique décroît, ou *excitateur* si l'activité tonique s'accroît.

Les *cellules de Purkinje du lobe flocculonodulaire et du vermis* projettent sur le noyau fastigial ou sur le noyau vestibulaire latéral. Le noyau fastigial envoie lui-même ses projections vers le noyau vestibulaire latéral et la formation réticulée pontique. Cette partie du cervelet contrôle les muscles axiaux et proximaux des membres par l'intermédiaire des faisceaux vestibulospinaux et réticulospinaux pontiques. Les *cellules de Purkinje de la région paravermienne* projettent vers le noyau interposé (ou son équivalent selon les espèces animales). Ce noyau envoie des projections vers le noyau rouge, qui les répercute vers la moelle par le faisceau rubrospinal. Ces projections contrôlent les muscles proximaux des membres. Les *cellules de Purkinje des hémisphères cérébelleux* projettent vers le noyau dentelé. Celui-ci fait à son tour de même vers le noyau thalamique ventral latéral, qui projette vers le cortex moteur et prémoteur (Fig. 2.32B). Par ces projections, les hémisphères cérébelleux sont capables d'influencer la préparation et l'initiation du mouvement (Fig. 2.36).

Les autres types cellulaires du cortex cérébelleux, cellules en panier, cellules étoilées et cellules de Golgi, sont des *interneurones inhibiteurs*. Elles agissent soit sur les cellules de Purkinje soit sur les cellules granulaires et limitent l'étendue et/ou la durée de l'activation des autres cellules du cortex cérébelleux. Ce système de rétroaction augmente la précision temporo-spatiale du signal qui quitte le cortex.

Quelles composantes du mouvement sont contrôlées par le cervelet? Les données cliniques révèlent, lors de lésions du cervelet, que la perturbation porte sur le contrôle des mouvements rapides. Le cervelet est très vite informé du déroulement d'un mouvement en cours. À partir de ces informations, il est capable de «prévoir» le déroulement de ce mouvement et de lui apporter, au fur et à mesure de son accomplissement, les corrections nécessaires. Ces corrections sont utiles dans les mouvements rapides (*mouvements balistiques*). Ceux-ci, en l'absence de contrôle cérébelleux, dépassent leur but (*dysmétrie*).

Le cervelet évalue la vitesse du mouvement. Au moment opportun, il envoie un message inhibiteur au cortex moteur afin de stopper l'activation des muscles agonistes et de contracter les antagonistes. Le mouvement s'arrête dès lors que le but est atteint. Ainsi, le cervelet participe à la planification et au contrôle des mouvements rapides (Massion).

L'intervention du néocervelet, dans l'apprentissage du moteur, s'appuie sur sa circuiterie complexe. Grâce à elle, il corrige et adapte le déroulement d'un programme moteur. Les corrections qu'il opère miment sûrement celles imaginées dans divers modèles computationnels (Marr). Il s'agit, essentiellement, de détecter le signal d'erreur entre le message exécutoire prévu (ou attendu) et le mouvement réellement produit. De multiples causes normales ou pathologiques sont susceptibles d'engendrer des difficultés dans le bon déroulement d'un acte moteur et donc des «signaux d'erreurs», que le cervelet tentera de corriger (Massion). Cette capacité correctrice du néocervelet intervient non seulement dans l'exécution motrice simple mais aussi dans l'apprentissage de nouvelle tâche.

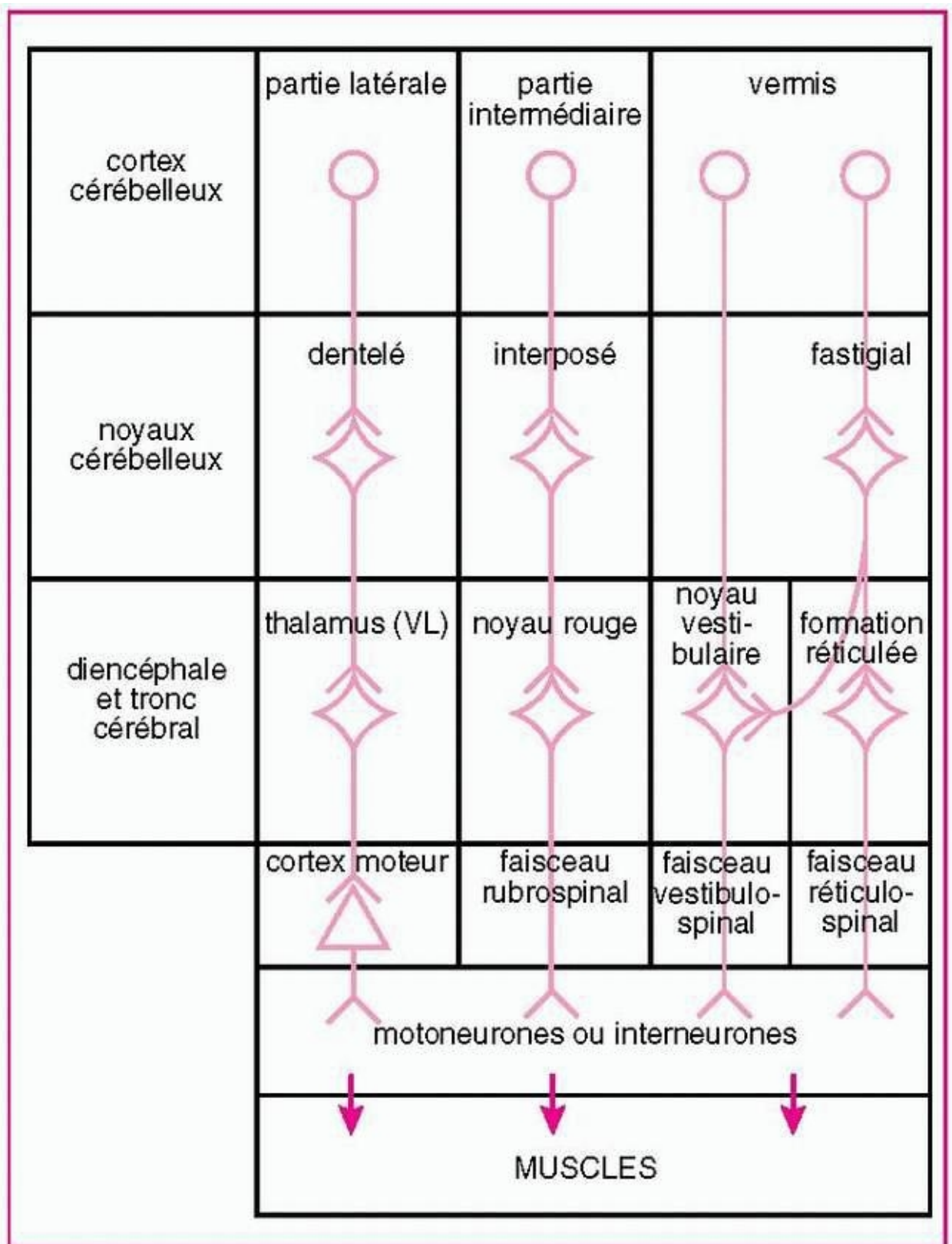


Figure 2.36 Projections du cervelet.

Une expérience, chez le singe, montre comment se comportent les cellules de Purkinje au cours d'un mouvement de flexion/extension (Gilbert et Thach, 1977). La perturbation consiste à introduire, pour une direction, une résistance dans le levier manipulé par l'animal. En d'autres termes, le sujet s'adapte à une situation

nouvelle; il a à réapprendre, pour partie, un autre mouvement. Dans ce cas précis, il doit effectuer l'extension contre une forte résistance, alors que la flexion se fait de façon invariante; l'enregistrement d'un neurone de Purkinje révèle une activité habituelle pour l'exécution de flexion, le neurone émet essentiellement des *simple spikes* à une fréquence élevée, traduisant la prédominance nette de l'influence activatrice des fibres parallèles, et donc des afférences conduites par les fibres moussues sur les grains. En revanche, il y a très peu de *complex spikes*. Alternativement, lors de l'extension contre une résistance nécessitant de la part de l'animal une augmentation de la force cinétique, la fréquence de décharge des *complex spikes* s'accroît et celle des *simple spikes* diminue. Cette observation indique que la voie olivo-cérébelleuse (fibres grimpantes) est hautement activée au détriment des fibres parallèles.

L'apprentissage d'une tâche nouvelle ou la détection d'un élément imprévu dans l'exécution du programme (signal dit d'erreur) implique l'intervention préférentielle de fibres grimpantes. Celle-ci dépend d'informations néocorticales (aires 6, 8, 9) qui gagnent, via les axones pyramidaux, l'olive inférieure. L'excitation subséquente des neurones olivaires induit de très nombreux *complex spikes*. Cette activation des cellules de Purkinje, par les fibres grimpantes, déprime fortement la réponse des dendrites à l'excitation des fibres parallèles. Ce phénomène, étudié sur des préparations en tranches de cervelet, est dénommé «dépression à long terme» (DLT). Il correspond à des modifications de sensibilité des récepteurs au glutamate (AMPA et métabotropiques), situés sur les épines dendritiques et recevant les terminaisons des fibres parallèles (Ito; Sakurai). Le mécanisme de la DLT n'est pas complètement élucidé. Il met en cause une augmentation de la concentration intracellulaire du Ca^{++} et un second messager (PKC).

Quoi qu'il en soit, la «bascule» d'activité en faveur du système des fibres grimpantes diminue la formidable excitation exercée par les fibres parallèles sur la cellule de Purkinje (100 000 synapses par cellule). Cette dépression aboutit à une nette désinhibition des neurones des noyaux cérébelleux. La cellule de Purkinje est, en effet, GABAergique. Dès lors, l'inhibition plus ponctuelle produite par les neurones de Purkinje en réponse aux fibres grimpantes «découpera» le haut niveau de décharge des neurones nucléaires. Vraisemblablement, naîtront ainsi les messages appropriés pour la construction d'un nouvel apprentissage ou la correction d'un mouvement en cours. Ces messages gagneront, par la voie dentato- (ou interposito-) thalamique (VA-VL), les aires corticales motrices (Fig. 2.32A et B).

Ce processus d'apprentissage moteur par «dépression» est à mettre en parallèle avec celui de l'apprentissage plus cognitif (mémoire) lié à la potentialisation à long terme (PLT) intervenant dans l'hippocampe.

Une fois le programme appris ou le mouvement corrigé, la DLT cesse et les fibres parallèles, en prise avec la voie cortico-thalamo-pontique (origine des fibres moussues), reprennent leur puissante excitation sur les cellules de Purkinje, «excluant» les neurones nucléaires. Le cortex retrouve une «position solitaire» pour la planification et la décision, et ce jusqu'à la prochaine erreur et réactualisation.

Les *symptômes cérébelleux* sont ipsilatéraux à la lésion. Ces symptômes n'apparaissent que pour des lésions assez étendues avec atteinte des noyaux profonds. En cas de petites lésions, le reste du système moteur exerce son rôle vicariant. La nature des symptômes dépend de la région du cervelet touchée: troubles de l'équilibre et nystagmus en cas de lésion flocculo-nodulaire, troubles moteurs affectant le tronc en cas de lésion du vermis, enfin, en cas de lésion hémisphérique, incoordination motrice des membres. L'incoordination cinétique constitue une *ataxie*. Elle ajoute à la dysmétrie l'impossibilité d'assurer, dans l'espace et dans le temps, une succession harmonieuse et cohérente de mouvements. Ce sont les symptômes d'*adiadocinésie*, de *dyschronométrie* et d'*asynergie*.

Ces troubles du mouvement volontaire instaurent un fonctionnement saccadé interprété comme «tremblement intentionnel». Il ne s'agit pas, cependant, d'une véritable activité rythmique. De surcroît, il est possible d'observer une dysarthrie. Enfin, les lésions sévères du cervelet s'accompagnent d'*hypotonie* et de troubles de la marche (élargissement du polygone de sustentation, instabilité, démarche ébrieuse).

En général, au plan clinique, on distingue les lésions plus médianes touchant l'équilibre, la marche et le tonus (*syndrome vermien ou statique*) et les altérations plus latérales s'exprimant surtout par une ataxie (*syndrome hémisphérique ou cinétique*).

Cortex moteur

Le cortex moteur primaire se situe en avant du sillon central (ou sillon de Rolando) (Fig. 2.37). Outre le *cortex moteur primaire* (M1, aire 4 de Brodmann), le cortex moteur au sens large comprend plusieurs parties: le cortex prémoteur (aires 6 et 8) et le cortex moteur supplémentaire (M II) ou aire motrice supplémentaire (AMS).

Le cortex moteur primaire est caractérisé histologiquement par la présence de *grandes cellules pyramidales* dans les couches V et VI; leurs axones donnent naissance au faisceau pyramidal (ou corticospinal). Cortex agranulaire, il occupe une région restreinte. Le cortex prémoteur, lui, est plus antérieur. Quant à l'aire motrice supplémentaire, elle est localisée à la face interne de l'hémisphère (*mur mésial*). Le cortex prémoteur a des connexions importantes avec le cortex moteur, mais également avec d'autres structures sous-corticales impliquées dans le contrôle du mouvement: noyaux gris centraux, cervelet et thalamus, notamment.

Le déclenchement d'un mouvement nécessite sa «préparation». À ce stade, ce sont, essentiellement, le cortex prémoteur et l'AMS qui sont mis en jeu et ce en fonction des informations sensorielles dont ils disposent sur le mouvement à effectuer. La commande motrice («exécution») relève ensuite du cortex moteur (M1). Les zones motrices corticales sont, «en retour», informées des conséquences du mouvement (*feedback*). Parallèlement à cela, le contrôle moteur est sous la dépendance du cervelet et des noyaux gris centraux.

Une des caractéristiques du cortex moteur est son organisation topographique: une partie bien limitée de l'aire 4 commande les muscles d'une partie donnée du corps. Les neurones du cortex moteur projettent sur un ou quelques muscles d'une région précise. Penfield et Jasper à Montréal ont défini la topographie fonctionnelle, c'est-à-dire l'*organisation somatotopique* du cortex moteur (Fig. 2.38). Ils ont montré, lors d'interventions neurochirurgicales pour épilepsies rebelles, que la stimulation électrique ponctuelle de l'aire 4 entraînait des contractions musculaires dans des régions précises du corps. La stimulation de la partie interhémisphérique de l'aire 4 (lobule paracentral) produit des contractions de muscles du membre inférieur controlatéral, celle de la partie haute de la face externe de l'hémisphère des mouvements au niveau de la main, etc. L'aire 4 comporte une véritable «carte» neuronale du corps.

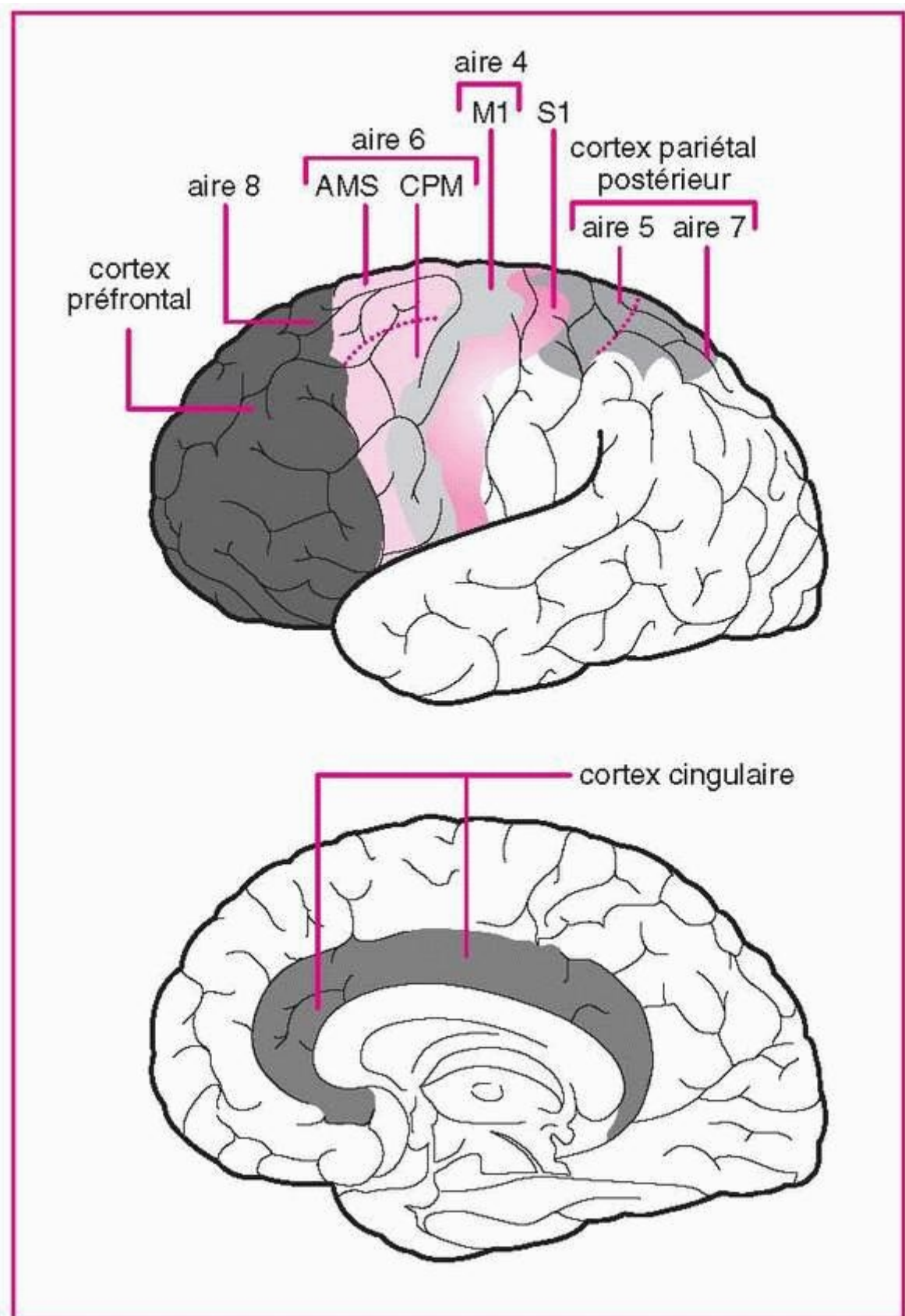


Figure 2.37 Topographie des principales aires motrices et somesthésiques sur une vue externe (A) et interne du cerveau humain (B).

A. M₁: aire motrice principale (aire 4); aire 6: CPM (cortex pré-moteur), AMS (aire

motrice supplémentaire), aire 8 (aire oculomotrice); CPF: cortex préfrontal. S1: aire somesthésique principale (aires 3, 1, 2), cortex pariétal postérieur (aires 5 et 7).

B. Cingulum, cortex cingulaire (aire 24).

Cette représentation est proportionnelle non à l'importance volumique de telle ou telle partie du corps mais à sa *valeur fonctionnelle*. La représentation des muscles de la main ou de la face occupe une surface corticale plus grande que celle du membre inférieur. La première occupe même plus de la moitié de la surface du cortex primaire. Il en résulte que cette «carte» donne une image déformée du corps. On l'appelle l'*homunculus moteur*.

Le développement des zones de l'aire 4 qui commandent les motoneurones des muscles de la main et de la face témoigne d'une évolution phylogénétique récente. Elle est propre à l'homme, où la motricité fine des doigts de la main a une valeur considérable (*motricité téléocinétique* ou *finalisée*). De même, l'étendue de la représentation motrice de la face, des lèvres, de la bouche et de la langue est sans doute liée à l'émergence chez l'homme des capacités de vocalisation et à l'apparition du *langage articulé*.

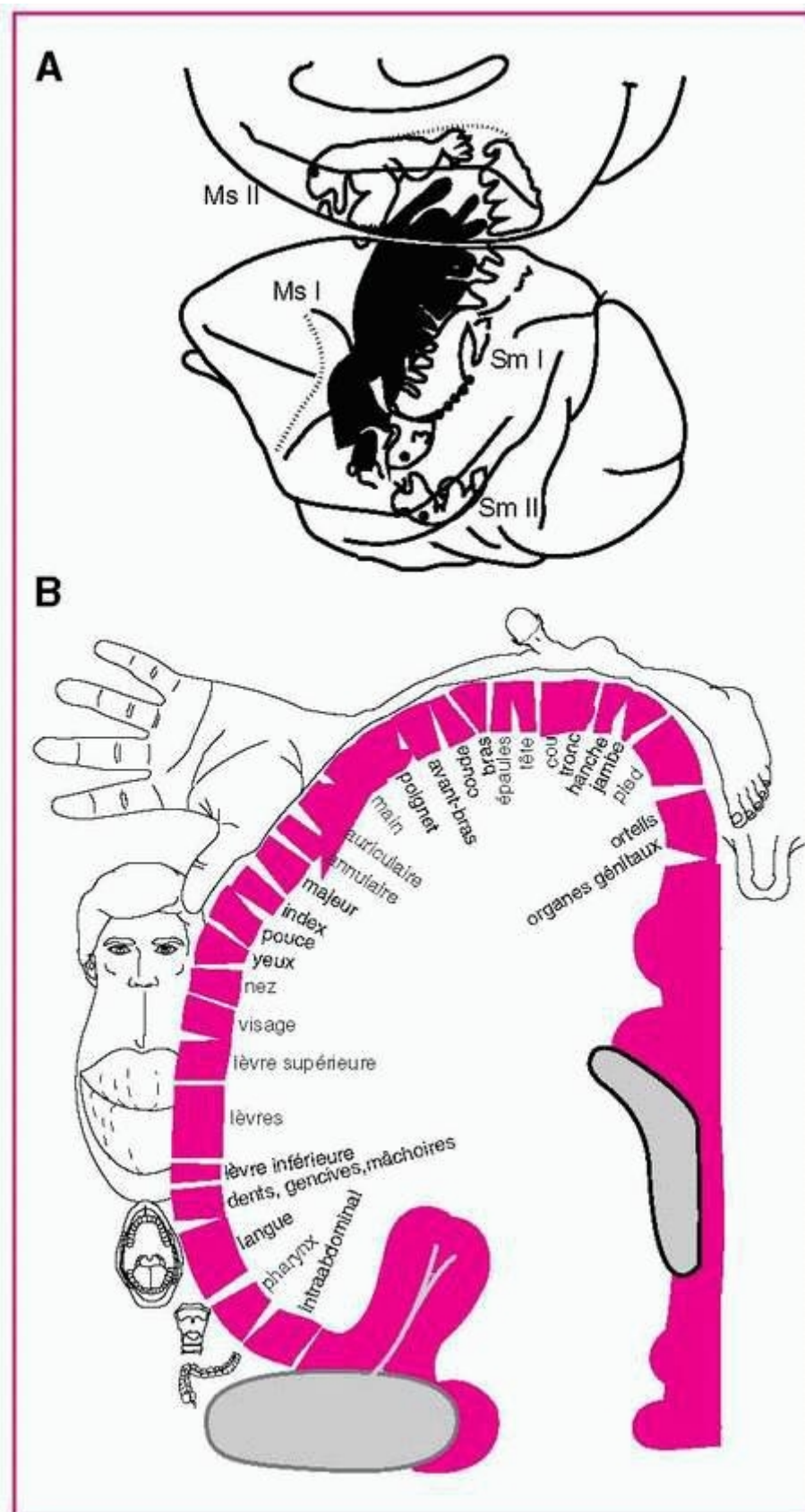


Figure 2.38 Organisation somatotopique du cortex moteur (M1, aire 4).

A. Chez le singe, il existe une aire motrice primaire (Ms I) constituée du cortex précentral ou aire 4, et une aire motrice secondaire à la face interne de

L'hémisphère (Ms II). Aires somesthésiques primaires (Sm I) et secondaires (Sm II). Vues externe et interne de l'hémisphère.

B. Chez l'homme. Coupe frontale de l'aire motrice primaire avec son organisation somatotopique (homunculus, représentation du membre inférieur à la partie supéro-interne et de la face à la partie inféro-externe). Noter la large représentation de la main et de la face.

Le cortex moteur est un haut lieu de convergence. Ses afférences cortico-corticales (cortex préfrontal, somesthésique, pariétal, visuel, etc.) proviennent des hémisphères ipsi et contralatéral; elles sont aussi sous-cortico-corticales et, en particulier, d'origine *thalamique* (noyau ventrolatéral - VA, VL -, site rejoint par les efférences des noyaux gris centraux et du cervelet).

L'efférence principale du cortex moteur est le *faisceau corticospinal* ou *pyramidal* formé par les axones des neurones pyramidaux des couches V et VI. Ces axones sont issus pour 60% du cortex primaire, 30% du cortex prémoteur et préfrontal et pour 10% du cortex pariétal. Les fibres passent dans la capsule interne puis dans le tronc cérébral, où elles sont visibles au niveau de la *pyramide bulbaire*. Elles croisent la ligne médiane vers le côté opposé et descendent dans la moelle par le *faisceau corticospinal latéral* (80 %). Les fibres se terminent directement sur les motoneurones et les interneurones médullaires. Un contingent (20%) de fibres ne décusse pas et reste dans le *faisceau corticospinal ventral* (ou direct). Les axones du faisceau corticospinal ont un gros diamètre (jusqu'à 16 μm) et une conduction rapide de l'information (jusqu'à 70 ms^{-1}). Chaque faisceau corticospinal contient environ 1 million de fibres, la plupart n'ayant qu'un diamètre inférieur à 4 μm . Seules certaines fibres (environ 3% de l'ensemble) sont de très gros diamètre et proviennent de cellules pyramidales de l'aire 4 (*cellules de Betz* des couches V et VI). Les autres efférences du cortex moteur sont: 1) des collatérales des axones corticospinaux «décochant» sur des cellules pyramidales voisines (collatérales récurrentes); 2) des axones destinés au noyau caudé, au putamen, au noyau rouge, à la formation réticulée et aux noyaux du pont. À partir de ces structures, des voies descendantes gagnent la moelle épinière. Noyaux gris, cervelet, formation réticulée et cortex moteur sont anatomiquement et donc fonctionnellement, intimement interconnectés.

Le cortex moteur est organisé *en colonnes* d'un diamètre de 100 μm environ contenant 50 000 à 150 000 neurones (Philips). Chaque colonne constitue une *unité fonctionnelle* chargée de contrôler un muscle ou un groupe de muscles synergiques. Cette organisation en colonnes se retrouve dans la plupart des cortex dits primaires. Elle permet le recrutement simultané d'un grand nombre de cellules corticospinales pour déclencher une contraction musculaire. La décharge d'une seule cellule corticospinale est insuffisante pour entraîner la contraction d'un muscle.

L'enregistrement de l'activité électrique des neurones corticospinaux révèle que leur activité augmente avant l'initiation du mouvement. Chaque neurone est lié à la commande d'un muscle particulier. Sa fréquence de décharge est corrélée avec la force exercée par ce muscle (Evarts). Par ailleurs, les neurones corticospinaux sont influencés par des informations somesthésiques. Ils reçoivent

des informations provenant des récepteurs cutanés et des fuseaux neuromusculaires situés dans le muscle innervé par le neurone corticospinal ou la peau de la région voisine (Asanuma). Il se forme ainsi un «couplage serré» entre la périphérie et une colonne corticale précise. De même, l'information visuelle influence l'activité des neurones corticospinaux dans les situations imposant une coordination visuomotrice. Le cortex moteur contrôle l'activité des motoneurones et, donc, des muscles de façon précise et topographique. Chaque point du cortex correspond à un ou quelques muscles.

Ainsi, depuis Evarts et ses élèves, on admet que le cortex moteur primaire (aire 4) intervient «en bout de chaîne» dans la commande exécutoire (sorte de voie finale commune corticale). Cette conception s'appuie sur l'analyse de l'activité neuronale chez le primate subhumain effectuant un mouvement simple (flexion et extension du poignet ou de l'avant-bras). Les neurones de l'aire 4 modifient leur activité avant le début du mouvement (80 à 120 ms) et ont une organisation réciproque (activation dans un sens, inhibition pour l'autre) et ils codent davantage la force nécessaire pour vaincre la résistance périphérique que la direction du mouvement (Fig. 2.39). De surcroît, ils contribuent au codage tant des paramètres cinématiques (durée, amplitude) que cinétiques (vitesse, accélération) de l'acte moteur.

Mais, dans les années 1990, sous l'influence des données collectées au niveau du cortex visuel «élargi» (Hubel et Wiesel, Zeki), Georgopoulos revisite la question du codage de la direction du mouvement. À cette fin, il entraîne des singes à déplacer un levier vers une cible lumineuse dont la position varie autour d'un cercle (Fig. 2.40). Il constate que les neurones de l'aire 4 déchargent de façon plus intense lorsque le mouvement est effectué dans une direction particulière. Son paradigme permet de tester huit directions. Après avoir analysé le comportement de plus de 200 neurones de M1 pour les huit directions, il conclut que chaque cellule modifie son activité pour une direction privilégiée. Il définit ainsi un *vecteur de direction*. S'il y a concordance entre direction privilégiée du neurone et direction vers la cible, l'activité neuronale est maximale. C'est une forme «d'accord» (*tuning*). Le vecteur de direction préférentielle est connoté par sa longueur (intensité de la fréquence de décharge). Alternativement, si direction privilégiée et direction vers la cible sont à l'opposé, la décharge est minimale. Quand les deux axes ne sont pas parallèles, la réponse est fonction de leur écart (Fig. 2.40B, C et D). Par ailleurs, si les neurones possèdent un vecteur de direction privilégié, ils modifient leur activité pour des mouvements variant de $\pm 45^\circ$ par rapport à la direction préférentielle. Il est donc apparu plus pertinent de déterminer pour chacune des huit directions un vecteur dit *de population* en «combinant» le vecteur de direction de chaque neurone. Le vecteur de population prédit la direction du mouvement à venir.

Ces observations conduisent à sortir l'aire 4 de «l'ornière» de la simple fonction exécutoire (déclenchement d'un acte moteur à partir du «clavier cortical») pour l'installer dans le registre de la planification de mouvements adaptés aux exigences de l'environnement.

Cela est corroboré par l'adjonction, dans le paradigme expérimental, d'un délai

entre la présentation de la cible directionnelle et le signal d'exécution (*Go signal*). Pendant le délai, c'est-à-dire l'attente, l'activité neurone exprime un vecteur de population qui correspond à la direction du mouvement à venir.

Bien différente est la physiologie de l'AMS. Cette aire située dans le mur mésial intervient dans les exécutions gestuelles complexes, exigeant une coordination de plusieurs muscles (*activité bimanuelle*). L'intensité de la stimulation pour évoquer des réponses à partir de l'AMS est beaucoup plus élevée que pour Ml. Celles-ci sont bilatérales et engagent le tronc et la partie proximale des membres. Il n'est pas rare d'observer des mouvements de la tête et des yeux, des vocalisations, une suspension du mouvement (tableau évoquant les *épilepsies adversives*).

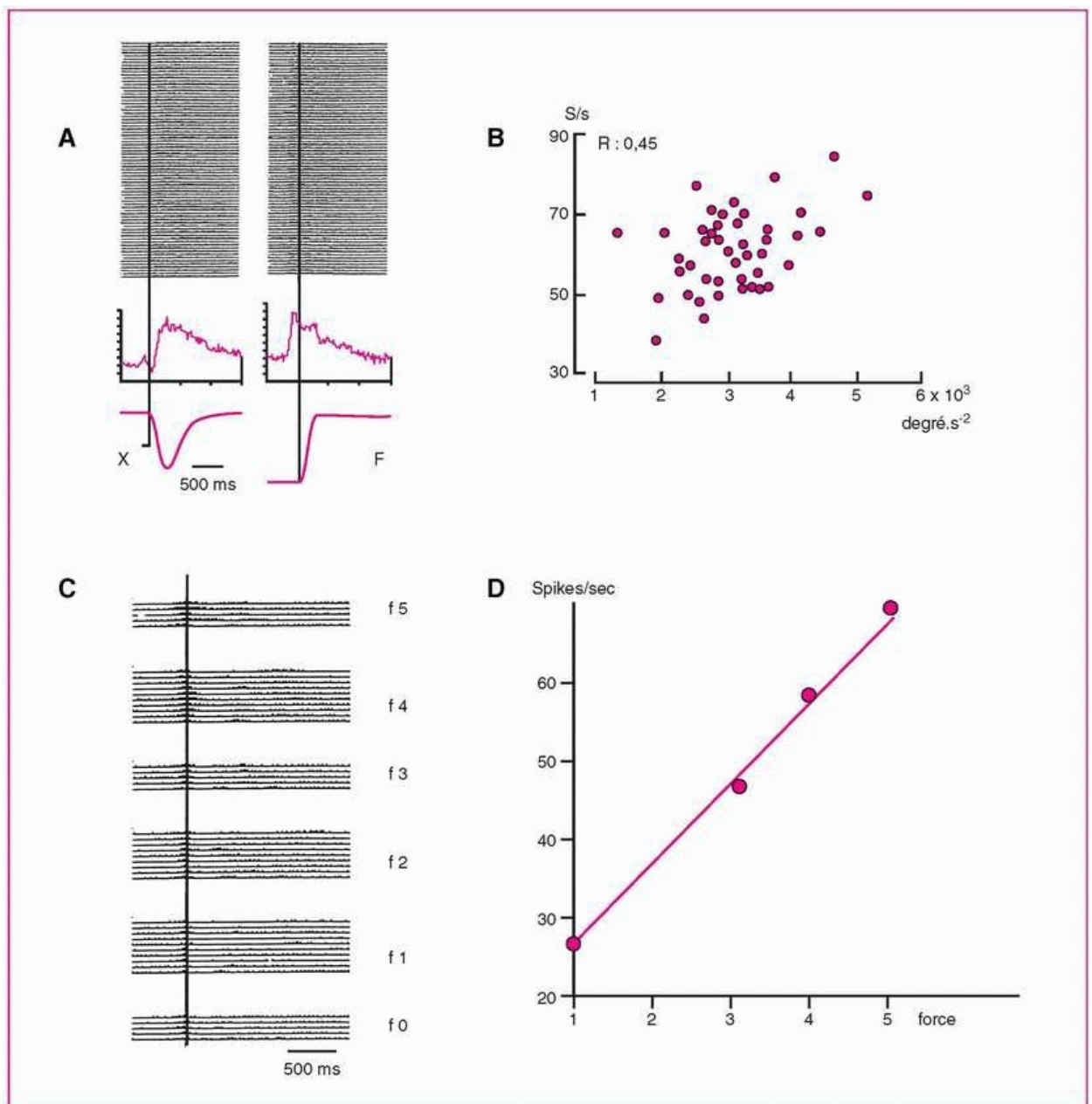


Figure 2.39 *Activité et fonctions de codage d'un neurone pyramidal de l'aire 4.*

A. *Patron de décharge du neurone lors de la flexion (F: augmentation de*

l'activité) et lors de l'extension (X: inhibition et organisation réciproque). Partie supérieure: «raster display» où chaque ligne correspond à un essai et chaque barre verticale à un potentiel d'action; partie moyenne: histogramme de fréquence de décharge; partie inférieure: mouvement moyen.

B. Diagramme reliant la fréquence de décharge et l'accélération (en deg/s^2).

C. Codage de la force. Activité de la cellule lors de l'application de différentes forces (de f1 à f5) grâce à un moteur couplé au manipulandum et induisant une résistance à vaincre. La fréquence de la bouffée d'activité précessive au début du mouvement (DM) augmente en fonction de la force. D. La courbe exprime la linéarité du phénomène (fréquence en spike/s par rapport à la force).

La stimulation du cortex prémoteur (aires 6 et 8) déclenche également des séquences motrices complexes: émission de sons, mouvements rythmiques, mouvements coordonnés des yeux, mouvements de mastication, de déglutition, etc. Le cortex prémoteur possède des connexions avec les aires corticales associatives, en particulier avec le cortex pariétal postérieur (aires 5 et 7), où transitent de nombreuses informations sensorielles. Il a des liaisons «solides» avec le cortex moteur primaire, le thalamus, les noyaux gris centraux et le cervelet. Le cortex prémoteur contient des zones spécifiques (aire 8) qui contrôlent les mouvements giratoires de la tête (aire céphalogyre), et les mouvements oculaires (aire oculomotrice frontale). Ces deux aires agissent en synergie pour coordonner les mouvements simultanés de la tête et des yeux. Des lésions de l'aire oculomotrice frontale entraînent une tendance à fixer le regard sur un objet et une difficulté à diriger volontairement le regard d'un objet à l'autre. Enfin, le cortex prémoteur contient l'aire de Broca, qui sous-tend les mécanismes permettant l'émission des mots articulés du langage oral.

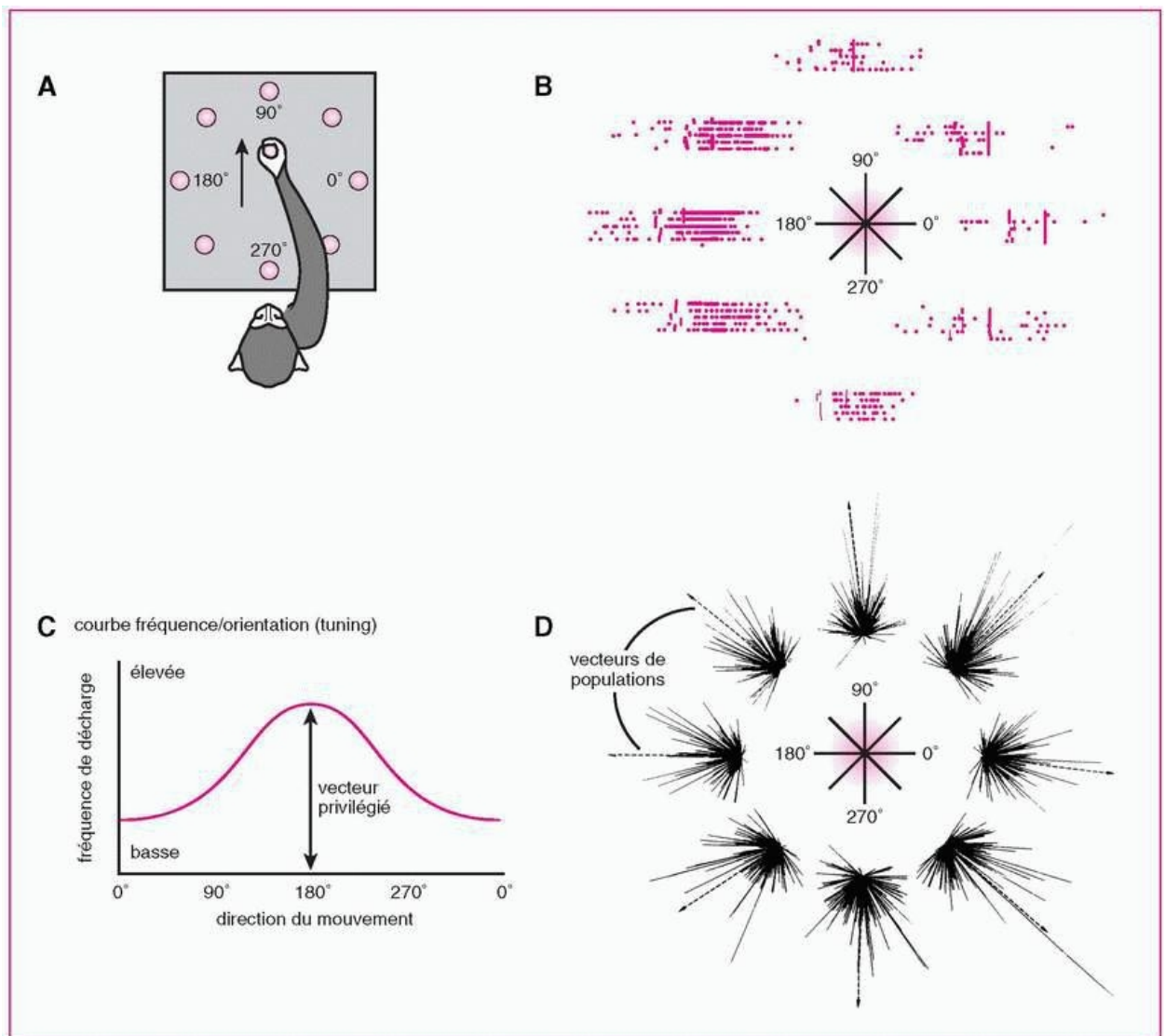


Figure 2.40 A. Activité d'un neurone du cortex moteur (aire 4) lors d'un mouvement orienté dans une direction précise. B. Ce neurone modifie son activité préférentiellement pour un mouvement orienté à 180°. Ceci est indiqué par le «raster display». Le vecteur privilégié de ce neurone est présenté en C avec la courbe: fréquence de décharge/orientation («tuning»). D. L'ensemble des vecteurs privilégiés, obtenus à partir des 241 neurones enregistrés, permet de calculer un vecteur de population prédictif de l'orientation du mouvement (d'après Georgopoulos).

Les signaux d'exécution motrice provenant du cortex moteur, qu'ils soient directs (par le faisceau corticospinal) ou indirects (par le faisceau cortico-rubrospinal), s'articulent au niveau de la moelle avec des interneurones ou avec les motoneurones. Au minimum, ils déclenchent des contractions musculaires isolées, mais ils peuvent aussi enclencher ou moduler des programmes moteurs dont les réseaux siègent au niveau de la moelle. Il y a possibilité d'interrelations complexes entre ces programmes moteurs médullaires et les influences supramédullaires (locomotion, nage, etc.).

D'autres régions corticales sont susceptibles, pour de fortes stimulations, de produire des réponses motrices. Il s'agit du cortex somesthésique secondaire et

de l'aire oculomotrice (8) du cortex prémoteur, dont l'activation déclenche une déviation conjuguée contralatérale des yeux et de la tête.

Les lésions strictement limitées au cortex moteur sont exceptionnelles chez l'homme. En général, les lésions cérébrales (lésions vasculaires, tumorales ou traumatiques) touchent conjointement les cortex situés en avant (prémoteur) ou en arrière (somesthésique), ainsi que la substance blanche sous-corticale et éventuellement les noyaux gris centraux. Dans ce cas, le sujet présente une *hémiplégie contralatérale* plus ou moins massive. En revanche, il est possible, chez l'animal, de créer des lésions limitées à l'aire 4. Chez le singe, ces lésions entraînent une «paralysie» plus ou moins sévère des muscles en cohérence avec la région somatotopique lésée. L'animal perd le contrôle volontaire des mouvements fins des extrémités des membres du côté du corps opposé à celui de la lésion. Il n'y a pas à proprement parler de paralysie des muscles, mais plutôt une perte de la capacité à les placer sous le contrôle volontaire. En revanche, les mouvements globaux des membres et les ajustements posturaux sont préservés (*motricité holocinétiq*ue). Le cortex moteur est donc indispensable à l'exécution des mouvements fins des extrémités tels ceux de la main et des doigts (*motricité téléocinétiq*ue).

En outre, une lésion du cortex moteur ou de la voie pyramidale (section des pyramides bulbaires) produit une diminution du tonus musculaire. L'*hypotonie* résulte de la suppression de l'influence tonique excitatrice normalement exercée par M1 sur les motoneurones. En revanche, lorsque les structures sous-corticales, en particulier les noyaux gris centraux, sont atteintes, apparaît une augmentation du tonus musculaire (*syndrome pyramidal*). L'hypertonie ou spasticité «pyramidale» est habituellement expliquée par la levée des influences inhibitrices (du fait de la lésion) que les noyaux gris impriment sur plusieurs structures du système nerveux (cortex moteur, formation réticulée, noyaux vestibulaires, etc.).

Le *signe de Babinski*, extension «lente et majestueuse» du gros orteil avec écartement «en éventail» des autres orteils et éventuellement réflexe de retrait, est une composante classique du syndrome pyramidal. Son déterminisme fait appel à un jeu de désinhibition «jacksonnienne». La lésion (ou l'irritation) du cortex moteur ou du faisceau pyramidal supprime une réponse naturelle (flexion des orteils pour la stimulation plantaire). Cependant, une autre émerge (le signe de Babinski) et traduit la libération d'un réseau jusque-là inhibé par le système pyramidal.

Somesthésie

La somesthésie (σῶμα: corps; αἰσθησις: sensibilité) se définit comme la sensibilité aux diverses excitations subies par le corps à l'exception de celles provenant des organes sensoriels; on l'appelle encore *sensibilité somatosensorielle*.

L'information somesthésique est recueillie à la périphérie (peau, articulations, muscles, parois des viscères, etc.) par des structures spécialisées appelées *récepteurs*. Les messages afférents produits par les récepteurs sont formés de séquences ou de trains de potentiels d'action. Ces messages sont centripètes et

gagnent la corne postérieure de la moelle par des neurones de premier ordre: les neurones à axone en T des ganglions rachidiens (ou spinaux). Chaque neurone du ganglion rachidien dorsal possède deux branches axonales: l'une transmet l'information du récepteur vers le ganglion et l'autre la transmet du ganglion vers la moelle (Fig. 2.41).

Les messages provenant de l'environnement extérieur naissent des *extérocepteurs*, ceux induits par les positions statiques et dynamiques du corps dans l'espace des *propriocepteurs* et enfin ceux exprimant les variations d'état du monde viscéral des *intérocepteurs*.

Le stimulus incident modifie les propriétés de la membrane du récepteur. De là, il y a *transduction* du signal, c'est-à-dire transformation d'une information chimique (*chémo-récepteur*) ou mécanique (*mécano-récepteur*) en un message bioélectrique cohérent (formé de potentiels d'action avec une fréquence de décharge donnée). Habituellement, tels pour les récepteurs cutanés, le stimulus entraîne une dépolarisation de la partie terminale de la fibre afférente: c'est le *potentiel de récepteur*. Si la dépolarisation est suffisante (liminaire), un ou plusieurs potentiel(s) d'action est (sont) déclenché(s). Dans certains systèmes sensoriels, il existe une *cellule sensorielle spécialisée*, indépendante et à la périphérie, qui est responsable de la transduction du signal. C'est le cas dans la cochlée et la rétine.

Les récepteurs de la somesthésie (comme de la sensorialité) sont caractérisés par certaines propriétés: adaptation, existence d'un champ récepteur périphérique, capacité de codage de l'information.

Adaptation. Il s'agit de la manière dont le récepteur répond au stimulus; celui-ci, pour une même durée de stimulation, déclenche une décharge prolongée et répétitive de potentiels d'action au niveau du neurone afférent primaire qui est connecté (*récepteur à adaptation lente*) ou, au contraire, n'engendre qu'une décharge brève (*récepteur à adaptation rapide*). Ces différences reflètent le caractère prolongé ou au contraire transitoire du potentiel de récepteur. Ainsi les récepteurs traduisent-ils des aspects différents du stimulus. Certains exprimeront le caractère soutenu et le niveau d'une pression sur la peau (*caractère tonique*), d'autres seulement les variations de pression et la vitesse à laquelle elle se réalise (début et fin de la stimulation), et donc davantage la vitesse de changement du niveau de pression (*caractère phasique ou dynamique*).

Le *champ récepteur d'un neurone somesthésique* correspond à la région dont la stimulation modifie la fréquence de décharge. Pour les neurones des voies somesthésiques, le champ récepteur est une surface cutanée, ou une zone articulaire. Cette surface cutanée est le champ récepteur excitateur du neurone considéré. Les neurones afférents primaires ont, en général, des champs récepteurs de petite taille. Dans le système nerveux central, les champs récepteurs sont plus complexes et s'étendent sur des zones plus larges. Ils reçoivent, en effet, des informations de multiples neurones afférents primaires, chacun ayant un champ récepteur légèrement différent. Les champs récepteurs excitateurs des neurones centraux sont, eux-mêmes, entourés de champs récepteurs inhibiteurs (*couronne inhibitrice*).

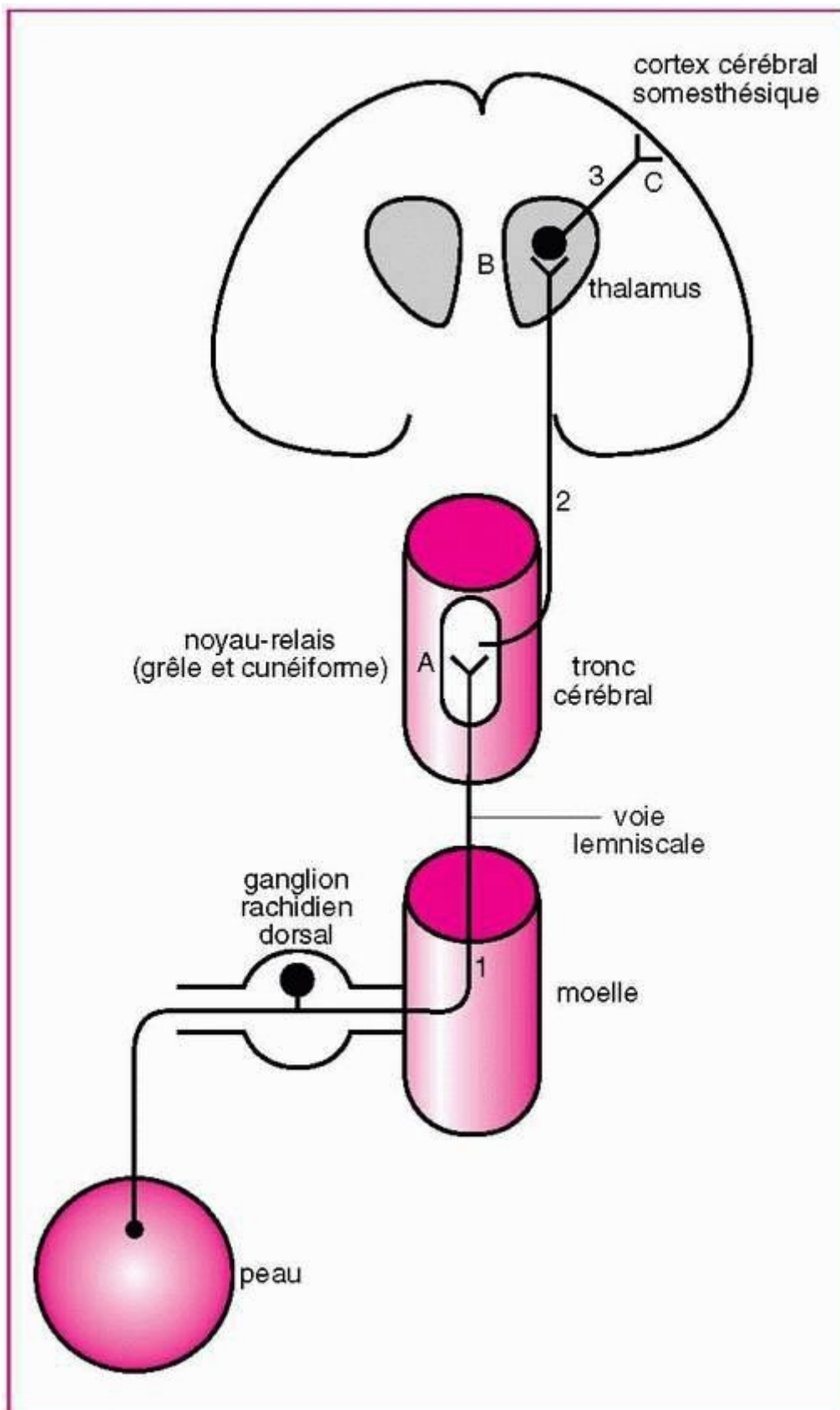


Figure 2.41 Représentation schématique de la voie somesthésique principale (lemniscale).

Le premier neurone est situé dans le ganglion rachidien dorsal. Son

prolongement périphérique dont l'originalisation forme le récepteur reçoit des informations d'un organe (par exemple la peau). Son prolongement central (1) gagne la moelle puis le tronc cérébral où il fait relais, établissant une synapse (A) avec le deuxième neurone (2) dans les noyaux grêle et cunéiforme. Celui-ci va du tronc cérébral au thalamus sensitif. Le deuxième neurone établit une synapse (B) avec le troisième neurone dont le corps cellulaire est situé dans un noyau du thalamus sensitif (noyaux VPL et VPM). Ce troisième neurone (3) projette au cortex somesthésique où il établit une synapse (C) avec un neurone cortical (S₁, aires 3, 1, 2).

Les neurones somesthésiques sont capables de coder les stimuli qu'ils reçoivent. Le processus de codage est évidemment fondamental, puisqu'il permet l'«interprétation» des informations afférentes pour le système nerveux central, c'est-à-dire le passage du stade de détection du stimulus par le récepteur au stade de perception consciente. Ce processus de codage recouvre plusieurs aspects incluant: modalités somesthésiques, localisation spatiale du stimulus, intensité, fréquence, durée.

Les modalités somesthésiques sont cutanées, proprioceptives (sens de la position des segments du corps) et viscérales. Les modalités cutanées comprennent les sensations de pression et du toucher, de chaud/froid et de douleur. Chacune de ces modalités est sous-tendue par un ensemble de neurones spécialisés ne traitant que les informations appartenant en propre à l'une de celle-ci. Ces ensembles possèdent une organisation anatomique particulière.

La détection d'un stimulus implique la production des potentiels de récepteur suffisants pour activer une ou plusieurs fibres afférentes primaires. Si le potentiel est infraliminaire, le stimulus ne sera pas perçu. Supraliminaire, il sera possiblement perçu. Le nombre de neurones afférents primaires qui doivent être excités pour que le stimulus soit perçu dépend des contraintes du système sensoriel considéré. À ce niveau interviennent des phénomènes de *sommation spatiale et temporelle*. En d'autres termes, la stimulation d'un ou de quelques neurones afférents ne garantit pas que le stimulus émergera au niveau central.

La localisation spatiale du stimulus est assurée par l'existence des champs excitateurs périphériques, puisque ceux-ci activent des populations neuronales différentes selon l'endroit où est appliqué le stimulus. L'existence des champs récepteurs inhibiteurs contribue à cette localisation (*inhibition latérale, couronne inhibitrice*).

L'intensité du stimulus est codée par la fréquence de décharge (potentiels d'action par seconde) du neurone afférent primaire. Il existe une proportionnalité entre l'intensité du stimulus et la réponse neuronale. La relation est décrite par une *fonction exponentielle*, dont les caractéristiques varient selon les récepteurs (*la fonction de transfert est la base de la transduction*). L'intensité du stimulus est aussi codée par le nombre de récepteurs stimulés. Si le nombre de neurones afférents primaires stimulés augmente, le nombre de neurones activés dans le système nerveux central croît et, de même, l'intensité de la perception qui en résulte.

La fréquence du stimulus est codée par la fréquence de décharge du neurone afférent primaire. En revanche, le codage de la durée dépend du type de récepteur, certains sont activés pendant toute la durée du stimulus (adaptation lente), d'autres uniquement au début et à la fin d'une stimulation (adaptation rapide et/ou fonctionnement on/off).

Les neurones afférents primaires possèdent des fibres de calibre différent, avec des vitesses de conduction différentes (Tab. 2.4). Les fibres les plus grosses, les plus rapides, proviennent des récepteurs musculaires (fibres des groupes I et II). Les autres récepteurs musculaires sont innervés par des fibres plus fines (groupes III et IV). Les fibres des groupes I à III sont myélinisées. Les fibres d'origine cutanée sont les fibres A β (les plus grosses, elles sont myélinisées). Les fibres A δ sont de plus petit calibre et myélinisées, alors que les fibres C sont fines et non myélinisées. Au total, le système somesthésique permet de percevoir le monde extérieur grâce à des récepteurs spécialisés situés dans la peau, les muscles et les articulations, mais aussi le monde «intérieur» grâce à des récepteurs viscéraux.

Le système somesthésique est assimilable une succession de neurones situés en série. Le neurone de premier ordre est appelé *neurone afférent primaire*. La partie périphérique de ce neurone forme *un récepteur*. Ce neurone est capable de répondre à un stimulus, de le «traduire» et de transmettre cette information au SNC. Le corps cellulaire de ce neurone est situé dans un des ganglions rachidiens dorsaux ou celui d'un nerf crânien (Fig. 2.41).

Le neurone de second ordre est situé dans la moelle ou le tronc cérébral. Il reçoit ses informations de plusieurs neurones de premier ordre et transmet ses informations au thalamus. Son axone le plus souvent décusse et projette sur le thalamus controlatéral. L'information afférente peut être transformée au niveau du neurone de second ordre. Le neurone de troisième ordre est localisé dans l'un des noyaux sensoriels thalamiques; là aussi, l'information est susceptible de subir des transformations avant transmission au cortex cérébral. Le neurone de quatrième ordre est positionné dans des zones sensorielles appropriées du cortex cérébral. À ce niveau, l'information est à nouveau traitée par des neurones d'ordre plus élevé. Grâce à ce traitement, l'information devient une *perception consciente*.

Le neurone afférent primaire possède deux prolongements que l'on peut assimiler à des axones: un prolongement périphérique qui se termine en récepteur sensoriel ou sur une cellule accessoire, et un prolongement central qui pénètre dans la moelle par une racine dorsale ou un nerf crânien. Le prolongement central se divise en de nombreuses branches s'articulant avec des neurones de second ordre. De ce neurone de second ordre naissent des voies ascendantes situées dans la moelle ou le tronc cérébral qui projettent vers le thalamus controlatéral. Les deux voies ascendantes principales sont le *système des colonnes dorsales* ou *lemnisques médians*, et le *faisceau spinothalamique*. La principale projection provenant de la face est le *faisceau trigémino-thalamique*.

Ty pe de fib re	Grou pe	Sous-grou pe	Diamè tre (μm)	Vitesse de conducti on (ms^{-1})	Tissu inner vé	Provenance de l'afférence	
A	I	Ia	12-20	72-120	mus cle	Terminaisons primaires du fuseau neuromuscul aire	
			Ib			muscle	Organe tendineu x de Golgi
	II	bêta (β)	6-12	36-72	mus cle	Terminaisons secondaires du fuseau	
						peau	Récepte urs du tact, corpuscu les de Pacini
		III		1-6	6-36	muscle	Terminais ons sensibles à la pression et à la douleur
						peau	Récepte urs du tact, de la températ ure et de la douleur
B	IV		<1	0,5-2	mus cle	Récepteurs de la douleur	
					pea u	Récepteurs du tact, de la	

Il existe des voies ascendantes *accessoires* telles que les voies spinocervicothalamiques, la voie postsynaptique des colonnes dorsales, le faisceau spinocérébelleux dorsal, le faisceau spinoréticulaire et le faisceau spinomésencéphalique.

Au total, les modalités sensorielles transmises par ces systèmes sont: le tact et la pression, la vibration, le sens de la position et du mouvement des articulations, la température (chaud/froid), la douleur et la distension viscérale.

Récepteurs somesthésiques

Récepteurs cutanés

En fonction du type de stimulus auquel ils répondent, on distingue les *mécanorécepteurs*, les *thermorécepteurs*, les *chémorécepteurs* et les *nocicepteurs*.

Les *mécanorécepteurs* répondent à des stimuli mécaniques tels que le contact ou la dépression de la peau. Ils sont à adaptation rapide ou lente (Fig. 2.42). Ceux qui expriment une adaptation rapide comprennent les *récepteurs des follicules pileux* dans la peau poilue, les *corpuscules de Meissner* dans la peau glabre et les *corpuscules de Pacini* dans le tissu sous-cutané. Les récepteurs des follicules pileux et les corpuscules de Meissner répondent à des stimuli d'une fréquence de 30 à 40 Hz, alors que les corpuscules de Pacini répondent à des stimuli d'une fréquence d'environ 250 Hz. Les récepteurs à adaptation lente comprennent les *disques de Merkel* et les *corpuscules de Ruffini*. Les disques de Merkel ont des champs récepteurs ponctuels alors que les corpuscules de Ruffini sont activés par l'étirement de la peau. Les axones de ces récepteurs sont tous myélinisés. La plupart sont des fibres A β , avec certaines exceptions (A δ et C).

Les *thermorécepteurs*, situés dans la peau, sont de deux types: *au chaud* et *au froid*. Les deux sont à adaptation lente. Ils sont actifs sur une large gamme de température, y compris aux températures «normales», autour de 35 °C. À cette température, les deux types de récepteurs sont actifs. Si la température de la peau s'élève, les récepteurs au froid cessent leur activité (et inversement). Les récepteurs au chaud stoppent leur activité si la température excède la gamme des températures physiologiques et entrent dans la gamme des températures douloureuses (au-dessus de 45 °C). Ils ne peuvent pas signaler la douleur liée à la chaleur. La plupart des fibres des récepteurs au chaud sont des fibres C et celles des récepteurs au froid des fibres A δ .

Les *nocicepteurs* répondent à des stimulations susceptibles de produire une lésion tissulaire. On en distingue deux sortes: les *mécanonocicepteurs* (fibres

fines myélinisées A δ) et les *nocicepteurs polymodaux* (fibres non myélinisées C). Les mécanonocicepteurs répondent à des stimuli mécaniques comme une piqûre ou un pincement de la peau. Ils ne sont pas activés par les stimuli thermiques ou chimiques. En revanche, les nocicepteurs polymodaux répondent à la fois aux stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques et chimiques. La réponse de ces récepteurs est augmentée par un processus appelé *sensibilisation*. Après une première stimulation, la réponse du récepteur s'accroît lors d'une deuxième stimulation. Le seuil d'activation est abaissé. Cela conduit à une situation d'*hyperalgésie* (augmentation de la sensation douloureuse produite par une stimulation d'intensité donnée et diminution du seuil douloureux). La sensibilisation survient du fait de la libération au voisinage des nocicepteurs, au cours de lésions ou d'inflammation, de diverses substances: ions K⁺, bradykinine, sérotonine, histamine, prostaglandines, leucotriènes, capsaïcine. Les stimulations nociceptives entraînent des lésions cellulaires et, dès lors, les cellules lésées libèrent: 1) des ions K⁺, voire des ions H⁺, capables de dépolariser les nocicepteurs, 2) des enzymes capables de produire de la bradykinine (*kallikréine*). La bradykinine comme les autres substances suscitées, issues des plaquettes, des mastocytes ou de divers éléments cellulaires, active le processus de sensibilisation. L'activation des nocicepteurs libère parfois des neuromédiateurs tels que la substance P (*undecapeptide*) à partir d'autres terminaisons du nocicepteur par un réflexe d'axone. Au cours d'un tel réflexe, l'activation du nocicepteur entraîne la propagation de l'influx vers la moelle, mais aussi de manière antidromique vers les terminaisons voisines. Au niveau de ces terminaisons, la substance P libérée induit une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire. Elle participe à la genèse des signes cardinaux de l'inflammation: rougeur, chaleur, gonflement, douleur.

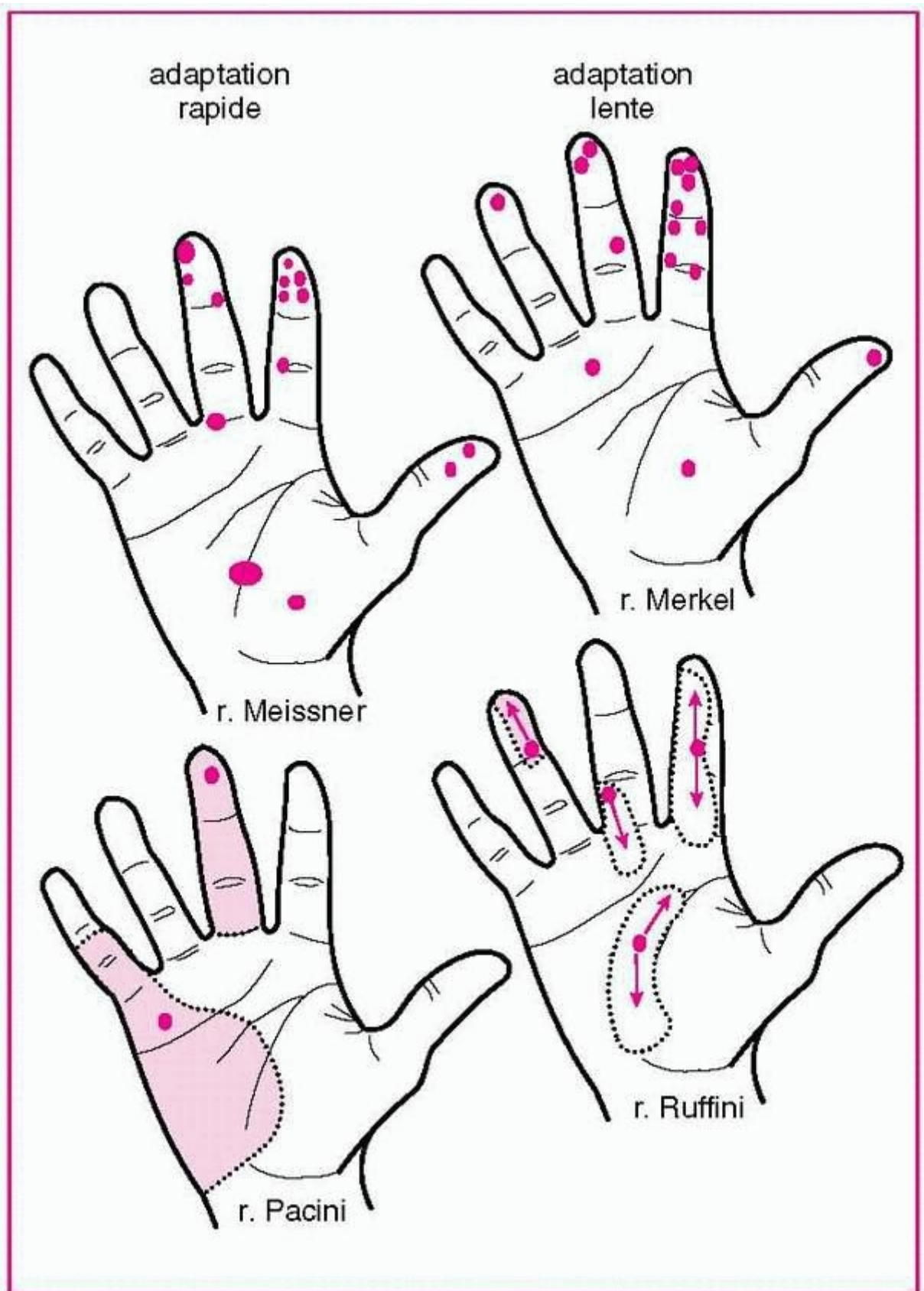


Figure 2.42 Caractéristiques des champs récepteurs des différents types de récepteurs (r) situés dans la peau, au niveau de la paume de la main.

Récepteurs musculaires, articulaires et viscéraux

Les muscles contiennent plusieurs types de récepteurs principalement des mécano- et des nocicepteurs. Les plus connus sont les *fuseaux neuromusculaires* et les *organes tendineux de Golgi*. Leur rôle est majeur dans le contrôle moteur (réflexe myotatique et tonus musculaire). Les nocicepteurs répondent à la pression exercée sur le muscle ou à la libération locale de substances libérées lors de l'ischémie ou de lésions tissulaires. Ils possèdent des fibres afférentes de calibre fin ou moyen, myélinisées (groupes II et III), ou des fibres non myélinisées (groupe VI).

Les articulations possèdent plusieurs types de récepteurs, à adaptation rapide (corpuscules de Pacini), répondant aux variations de position, et à adaptation lente (corpuscules de Ruffini), actifs dans les positions extrêmes de l'articulation. Ces récepteurs sont innervés par des fibres de calibre moyen (groupe II). Les articulations contiennent également des nocicepteurs (fibres des groupes III et IV) mais ceux-ci jouent un rôle modeste dans les conditions normales. Ce rôle devient important en cas d'inflammation de l'articulation (*polyarthrite rhumatoïde*).

Les viscères contiennent des mécanorécepteurs signalant la distension et des nocicepteurs susceptibles de signaler une lésion ou une inflammation d'un viscère (*appendicite, péritonite, etc.*).

Grâce à des enregistrements de fibres nerveuses de nerfs sensitifs par micro-électrodes, chez l'homme, il a été mis en relation la stimulation de fibres connectées aux différents types de récepteurs et les perceptions évoquées (*ou ressenties*). En général, une stimulation répétitive est nécessaire pour évoquer une telle perception. La stimulation d'une fibre provenant d'un corpuscule de Pacini évoque une sensation de vibration, celle d'un disque de Merkel une sensation de contact soutenu, celle de mécanonocicepteurs une douleur à type de piquûre, celle de nocicepteurs polymodaux une brûlure douloureuse ou une démangeaison. Seules les stimulations de fibres provenant de nocicepteurs évoquent d'emblée une perception douloureuse.

Organisation segmentaire des voies somesthésiques

On connaît l'organisation complexe, mais précise, de l'innervation du corps à partir de la moelle. Au cours du développement embryonnaire, chaque segment du corps (*somite*) est innervé par un segment correspondant de la moelle. Chaque somite donne naissance à une portion du revêtement cutané (*dermatome*), des muscles (*myotome*) et du squelette (*sclérotome*). Du fait du développement du corps humain (croissance dite «allométrique»), les dermatomes se déforment, mais leur organisation globale se maintient chez l'adulte. Un recouvrement entre dermatomes explique que la section d'une seule racine dorsale entraîne très peu d'anesthésie dans le territoire cutané correspondant. Il est nécessaire de couper plusieurs racines pour obtenir une anesthésie. Les fibres du système nerveux périphérique entrent ou sortent de la moelle par les racines dorsales ou ventrales. La racine dorsale contient la branche centrale des axones des neurones du ganglion rachidien. La racine ventrale contient surtout les axones des motoneurones α et γ , des fibres préganglionnaires du SNV, et quelques fibres afférentes primaires. À leur arrivée au niveau de la moelle par la racine dorsale, les fibres myélinisées de gros

calibre sont situées en position médiane, alors que les fibres plus fines (myélinisées ou non myélinisées) sont en position latérale (Fig. 2.43).

Les grosses fibres pénètrent dans les colonnes dorsales, où elles se divisent en deux branches, l'une dirigée rostralement et l'autre caudalement. Ces branches franchissent plusieurs segments médullaires. Certaines vont jusqu'au bulbe, constituant la *voie des colonnes dorsales* (CD). Les axones des colonnes dorsales envoient des collatérales vers la substance grise médullaire. Ces collatérales transmettent des informations somesthésiques aux neurones de la corne dorsale et participent aux arcs réflexes médullaires segmentaires.

Les fibres myélinisées de petit calibre ou non myélinisées pénètrent dans le *tractus dorsolatéral*, se divisent en branches rostrales et caudales qui cheminent sur une courte distance. Des collatérales de ces branches pénètrent dans la substance grise médullaire. Les terminaisons des différentes catégories de fibres afférentes se situent à des niveaux différents dans la substance grise médullaire.

La substance grise est subdivisée en 10 couches (*laminae de Rexed*): la corne dorsale correspond aux couches I à VI, la région intermédiaire aux couches VI et VII, et la corne ventrale aux couches VIII (médiale) et IX (latérale, contenant les motoneurones innervant les muscles des membres). La couche X entoure le canal central. Les collatérales des grosses fibres afférentes myélinisées se terminent dans les couches III à VI, la région intermédiaire et la corne ventrale. Les fibres fines myélinisées et non myélinisées se terminent dans les couches I et II et en partie dans la couche V.

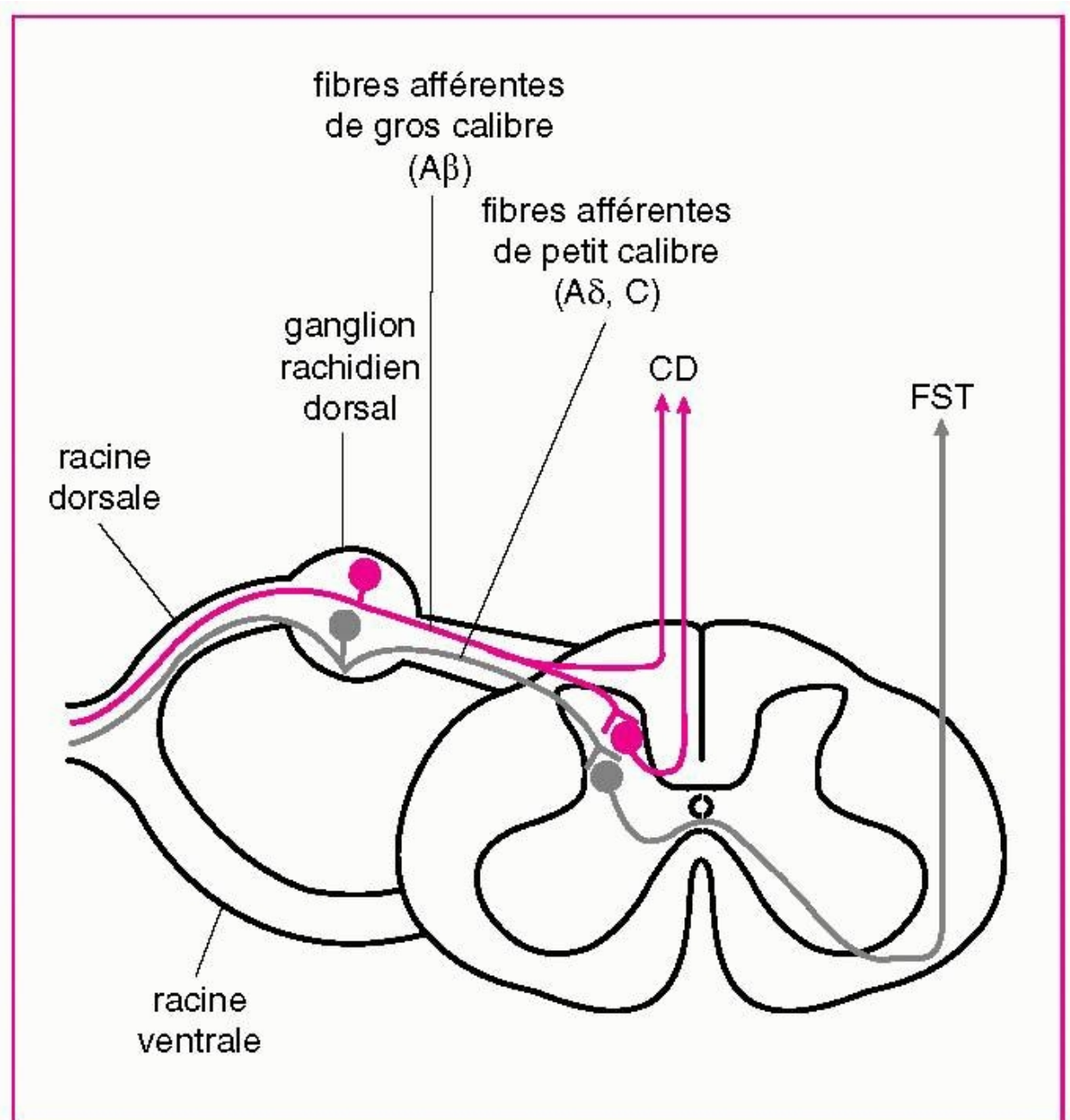


Figure 2.43 Organisation des afférences au niveau spinal. Les fibres de gros calibre sont en position plus médiane lors de leur entrée dans la moelle. Elles donnent naissance aux faisceaux grêle et cunéiforme des colonnes dorsales (CD) directement ou après relais médullaire. Les fibres plus fines sont en position plus latérale. Elles font relais avec des neurones de la substance grise médullaire qui donnent naissance au faisceau spinothalamique (FST).

L'organisation des afférences somesthésiques de la région céphalique est assez comparable: les fibres innervant la face, les cavités buccale et nasale et les méninges passent par le nerf trijumeau (V). Les fibres de gros calibre provenant de la peau et des muqueuses font relais dans le *noyau sensoriel principal du trijumeau*. Les fibres de petit calibre descendent dans la *racine spinale* du trijumeau pour faire relais dans le *noyau spinal*. Les afférences musculaires ont leur corps cellulaire dans le *noyau mésencéphalique du trijumeau*.

Système des colonnes dorsales: lemnisque médian

Les branches ascendantes de nombreuses fibres afférentes primaires myélinisées de gros calibre cheminent directement jusqu'au bulbe. Celles provenant de la partie inférieure du corps sont situées dans le faisceau grêle (*gracilis*) et celles provenant de la partie supérieure dans le faisceau cunéiforme (*cuneatus*). Ces fibres appartiennent au neurone de premier ordre, dont le corps cellulaire est situé dans les ganglions rachidiens dorsaux. Le neurone de deuxième ordre est situé dans les noyaux des colonnes dorsales (*noyaux gracilis et cuneatus*). Les réponses des neurones situés dans ces noyaux ressemblent à celles des neurones de premier ordre. Certains répondent aux stimulations périphériques comme des récepteurs à adaptation rapide (réponses aux mouvements des poils ou à l'indentation de la peau qui activent les afférences provenant des follicules pileux ou des corpuscules de Meissner). D'autres déchargent à une stimulation vibratoire (comme les corpuscules de Pacini). D'autres encore ont des réponses à adaptation lente lors de stimulations cutanées (comme les disques de Merkel ou les corpuscules de Ruffini). D'autres, enfin, répondent à l'étirement des muscles. Il existe, cependant, des différences entre les propriétés des neurones afférents primaires et celles des neurones des noyaux des colonnes dorsales: 1) ces derniers ont des champs récepteurs plus larges; cela est dû au fait de la *convergence* de plusieurs fibres afférentes sur un neurone des noyaux des colonnes dorsales; 2) certains neurones répondent à la stimulation de plusieurs types de récepteurs différents, par le même mécanisme de *convergence* de fibres afférentes primaires de types différents; 3) les neurones des noyaux des colonnes dorsales ont souvent des *champs récepteurs inhibiteurs*, du fait de la présence d'interneurones dans ces noyaux.

Les axones des neurones des noyaux des colonnes dorsales projettent par le lemnisque médian au thalamus controlatéral après avoir décussé (*décussation piniforme*). Le neurone de troisième ordre est situé dans le noyau ventropostérolatéral (VPL), et projette lui-même vers le cortex somesthésique (SI ou aires 3, 1, 2).

Dans le système trigéminal, il existe un relais dans le noyau sensoriel primaire du V. Le neurone de deuxième ordre projette au noyau thalamique ventropostéromédian (VPM) controlatéral par le faisceau trigémino-thalamique. Le neurone de troisième ordre va du VPM au cortex sensitif. Le VPL et le VPM font partie du complexe ventrobasal thalamique.

Autres voies somesthésiques de la moelle dorsale

Trois autres voies véhiculent des informations somesthésiques en cheminant dans la partie dorsale de la moelle du même côté que les fibres afférentes: le faisceau spinocervical, la voie postsynaptique des colonnes dorsales et le faisceau spinocérébelleux dorsal.

Les neurones d'origine du faisceau spinocervical sont situés dans la corne dorsale de la moelle. Ils reçoivent des afférences en provenance des follicules pileux mais aussi des nocicepteurs. Ces cellules projettent au noyau cervical latéral, dans la partie haute de la moelle cervicale. Les cellules du noyau cervical latéral projettent au noyau thalamique VPL controlatéral et, lui-même,

vers le cortex sensitif.

Les neurones qui donnent naissance à la *voie postsynaptique des colonnes dorsales* sont également situés dans la corne dorsale de la moelle. Ils reçoivent des afférences provenant de mécanorécepteurs (corpuscules de Pacini, mécanorécepteurs à adaptation lente, nocicepteurs). Les axones cheminent dans les colonnes dorsales jusqu'aux noyaux des colonnes dorsales. De là, la projection passe par le lemnisque médian vers le VPL thalamique controlatéral puis le cortex somesthésique.

Le *faisceau spinocérébelleux dorsal* provient de neurones situés dans la *colonne de Clarke* (couche VII) au niveau dorsal et dans la corne dorsale lombosacrée. Ces neurones répondent à des afférences provenant des muscles et des articulations. Ce faisceau projette principalement vers le cervelet, mais aussi vers le VPL thalamique, après relais dans *le noyau z bulbaire*. L'information proprioceptive véhiculée par ce faisceau provient des membres inférieurs, alors que l'information proprioceptive provenant des membres supérieurs est véhiculée par les colonnes dorsales.

Fonctions somesthésiques des voies de la moelle dorsale

Ces voies sont impliquées dans la perception de plusieurs types de stimulations périphériques.

Vibration

La perception des vibrations à *basse fréquence* est liée à l'activation des follicules pileux et des corpuscules de Meissner. Plusieurs voies ascendantes sont impliquées (voie des colonnes dorsales, faisceau spinocervical, voie postsynaptique de colonnes dorsales). Les vibrations à *haute fréquence* sont détectées par les corpuscules de Pacini et la voie des colonnes dorsales. Cette modalité est explorée par la perception de la vibration d'un diapason appliqué sur une saillie osseuse (malléoles par exemple).

Tact-pressure

Cette perception correspond à celle d'une indentation maintenue de la peau. Les récepteurs impliqués sont les disques de Merkel et des corpuscules de Ruffini. La voie ascendante de ces messages inclut les deux voies des colonnes dorsales (voie colonnes dorsales/lemnisque médian et voie postsynaptique des colonnes dorsales).

Proprioception

Cette modalité comprend la perception du mouvement articulaire kinesthésie et la perception de la position des articulations. Les récepteurs sont situés dans les muscles, les articulations et la peau. Pour les articulations proximales (par exemple, le genou) l'information provient surtout des *faisceaux neuromusculaires* des muscles liés à cette articulation. Pour les articulations distales (celles des doigts) les *corpuscules de Ruffini* interviennent. L'information est véhiculée par les colonnes dorsales (partie supérieure du corps) ou le faisceau spinocérébelleux dorsal (partie inférieure du corps). La perception de

la distension viscérale provient de récepteurs à l'étirement, situés dans les parois des viscères, et est véhiculée par les colonnes dorsales.

Une lésion des voies somesthésiques dorsales de la moelle installe un *déficit de la discrimination tactile, de la perception de la vibration et du sens de position*. Cela entraîne une altération de la capacité à reconnaître les objets par le toucher (*stéréognosie*) et des signes dessinés sur la peau (*graphesthésie*). Toutefois, les perceptions de température et de douleur ne sont pas affectées.

Faisceau spinothalamique

Faisceau très important pour les *perceptions thermiques et douloureuses*, il contribue, dans une certaine mesure, aux perceptions tactiles (*tact grossier ou protopathique*). Le neurone de premier ordre véhicule des informations provenant de nocicepteurs, de thermorécepteurs ou de mécanorécepteurs. Le neurone de second ordre est situé dans la moelle. L'axone de ce neurone décusse du côté opposé de la moelle puis chemine vers le cerveau dans la partie ventrale du cordon latéral (faisceau en «croissant» de Dejerine). Il se termine sur un neurone de troisième ordre situé dans le thalamus (Fig. 2.32B).

Les cellules d'origine du faisceau spinothalamique sont localisées dans les couches I et V de la moelle. La plupart reçoivent des influx excitateurs de nocicepteurs situés dans la peau, les muscles ou les viscères. Certains neurones spinothalamiques sont excités par des thermorécepteurs ou des mécanorécepteurs. Une sous-population de neurones spinothalamiques reçoit des informations convergentes de plusieurs catégories de récepteurs; une même cellule sera activée par des stimulations tactiles et, de manière encore plus forte, par des stimulations nociceptives. Ces neurones sont appelés *wide dynamic range* (WDR) car ils sont excitables par des stimulations dans une large gamme d'intensité (Fig. 2.44). Ces neurones WDR participent surtout à la *perception de la douleur*. Toutefois, dans des circonstances pathologiques, l'activité de ces neurones expliquerait la perception de douleur évoquée par la stimulation de mécanorécepteurs. D'autres neurones spinothalamiques (NST) sont uniquement activés par des stimulus nociceptifs: ce sont des NST nociceptifs *spécifiques* ou à *haut seuil*. Les neurones de premier ordre du faisceau spinothalamique libèrent au niveau des NST plusieurs types de neurotransmetteurs: glutamate, substance P, CGRP, VIP, etc.

Le faisceau spinothalamique projette principalement (mais non exclusivement) vers le thalamus contralatéral. Le segment médullaire où s'opère la décussation des axones des NST se fait au niveau du même segment médullaire où sont situés leurs corps cellulaires. Les axones cheminent dans le cordon ventrolatéral (ou antérolatéral) et leurs terminaisons atteignent le VPL et le noyau central latéral. Un NST donné peut se terminer dans l'un de ces noyaux ou dans les deux. En fonction de leur site de terminaison, les NST ont des champs récepteurs de taille très différente; certains jouent un rôle dans la localisation du stimulus douloureux, d'autres sont impliqués dans la genèse des composantes affectives et motivationnelles de la perception douloureuse. Les NST possèdent des champs récepteurs inhibiteurs qui sont mis en jeu par des stimulations nociceptives. Ces champs récepteurs sont de grande taille, incluant parfois la quasi-totalité de la surface corporelle. L'existence de ces champs explique la

possibilité d'inhiber la douleur par certaines stimulations (*stimulation électrique transcutanée*). Le fait que des stimulations non nociceptives soient capables d'inhiber les réponses de neurones de la corne dorsale de la moelle à des stimulations nociceptives a fait émerger la théorie du *gate control* (Wall et Melzack). Selon cette théorie, la transmission du message douloureux est prévenue par les messages non douloureux véhiculés par les fibres afférentes myélinisées de gros calibre à conduction rapide. Inversement, la transmission de la douleur est facilitée via les messages véhiculés par les fibres afférentes de petit calibre (fibres C à substance P). Les interneurons inhibiteurs enképhalinergiques de la couche II sont impliqués dans le *gate control*.

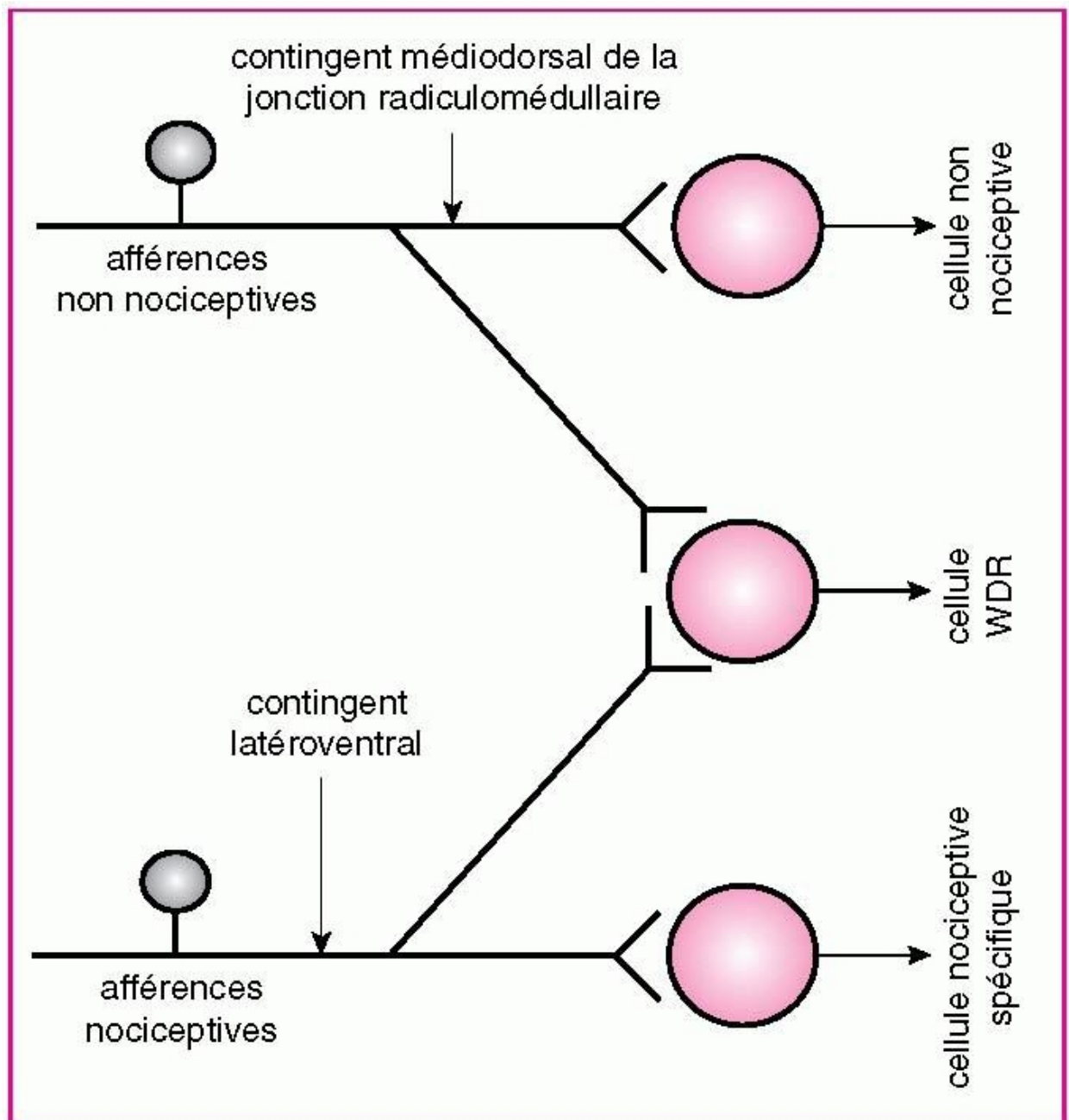


Figure 2.44 Relations entre les afférences non nociceptives (conduction rapide) et les afférences nociceptives (conduction lente) au niveau de la corne dorsale de la moelle. Les neurones de la corne dorsale sont classés en trois grandes

catégories selon qu'ils reçoivent des informations purement nociceptives (cellules nociceptives spécifiques), non nociceptives ou les deux (cellule «wide dynamic range ou WDR»). Cette organisation est à la base de la théorie du «gate control» (d'après Wall et Melzack).

Autres voies somesthésiques de la moelle ventrale

Le *faisceau spinoréticulaire* véhicule des informations de natures variées, incluant des informations nociceptives vers la substance réticulée du tronc cérébral, elle-même projetant vers les noyaux intralaminaires du thalamus.

Le *faisceau spinomésencéphalique* conduit des informations nociceptives et se termine dans plusieurs structures dont la substance grise périaqueducale, un composant important du *système analgésique endogène*. Les informations sont à la fois transmises au thalamus et aussi à d'autres structures, en particulier limbiques, qui participent à l'élaboration des «composantes émotionnelles et comportementales» de la perception douloureuse.

Fonctions somesthésiques des voies de la moelle ventrale

Ces voies sont principalement, mais non exclusivement, impliquées dans la genèse des perceptions douloureuses et thermiques. Mais la précision des perceptions tactiles dépend des voies dorsales.

La *perception thermique* correspond à la détection du froid et du chaud. Elle dépend des informations passant par les NST de la couche I de la corne dorsale. La section du faisceau spinothalamique abolit la perception thermique sur le côté controlatéral du corps.

La *perception douloureuse* est véhiculée par les NST et par les cellules d'origine des faisceaux spinoréticulaires et spinomésencéphaliques. Cette perception renvoie à des aspects sensori-discriminatifs et à des aspects affectifs et motivationnels.

Les aspects sensori-discriminatifs sont liés aux projections spinothalamiques vers le noyau VPL du thalamus (qui projette ensuite vers les cortex SI et SII). Le traitement de l'information à ce niveau permet la perception des caractéristiques physiques de la douleur (piqûre, brûlure, etc.), sa localisation, son intensité, sa durée.

Les aspects affectifs, en revanche, dépendent des projections spinothalamiques vers le thalamus médian (noyaux intralaminaires), des faisceaux spinoréticulaires et spinomésencéphaliques et aussi de projections vers la substance grise périaqueducale, l'hypothalamus, le système limbique et le cortex préfrontal élargi. Ces projections sont responsables des effets de la douleur dans le domaine de la vigilance, du fonctionnement du SNV, des réponses émotionnelles et endocriniennes (on parle de «comportement de douleur»).

L'interruption du faisceau spinothalamique entraîne l'abolition de la perception des aspects sensori-discriminatif et affectio-motivationnels de la douleur du côté opposé du corps. Cela a été mis à profit dans une procédure chirurgicale,

la cordotomie antérolatérale, pour traiter des douleurs résistantes au traitement médical (douleurs cancéreuses). Malheureusement, cette intervention n'a qu'une efficacité limitée dans le temps. Les douleurs réapparaissent après quelques mois du fait de suppléances par d'autres voies. L'interruption du faisceau spinothalamique entraîne également l'abolition des perceptions de chaud et de froid du côté opposé du corps. La sensation tactile n'est en revanche pas affectée de manière appréciable.

Douleur

Douleur rapportée

Les douleurs qui ont pour origine le revêtement cutané sont bien localisées car les NST ont des champs récepteurs d'assez petite taille et le système ascendant auquel ils donnent naissance a une organisation somatotopique. En revanche, les perceptions douloureuses qui prennent naissance dans des organes profonds sont mal localisées et/ou localisées de manière erronée sur le revêtement cutané. Une douleur prenant naissance au niveau du cœur (*angor*) est volontiers rapportée au niveau du bras gauche, une autre prenant naissance dans la vésicule biliaire (*lithiase*) le sera au niveau du dos et de l'épaule droite. Ces zones cutanées sont situées dans le dermatome correspondant au niveau médullaire qui fournit l'innervation sensorielle de l'organe profond. On explique les douleurs rapportées par la *convergence* sur les NST d'informations provenant de la peau, des muscles et des viscères. Un même segment médullaire reçoit des informations de la peau et des viscères. Ainsi l'information viscérale sera «faussement» interprétée comme provenant du dermatome correspondant.

Douleurs centrales

Dans certaines circonstances pathologiques, des perceptions douloureuses se développent en l'absence de stimulation nociceptive. Cela survient après des lésions de nerfs périphériques ou des voies centrales de conduction du message douloureux. C'est le cas dans le classique syndrome douloureux qui se développe après *amputation*. Le sujet souffre de son membre «fantôme». De même, des lésions du thalamus ou d'autres niveaux des voies spinothalamiques induisent des syndromes douloureux («syndrome thalamique» de Dejerine-Roussy). Les mécanismes de ces douleurs centrales sont mal connus. Elles résulteraient des modifications de l'activité des neurones situés aux niveaux «supérieurs» du système de perception de la douleur, modifications elles-mêmes secondaires à une lésion d'un niveau «inférieur». On l'observe lors du développement de douleurs centrales après section du faisceau spinothalamique par cordotomie antérolatérale.

Système trigéminal

Les informations nociceptives provenant de la région céphalique sont véhiculées principalement par le nerf trijumeau (V) jusqu'à la racine spinale de ce nerf où est situé le neurone de second ordre. Ce neurone projette vers le noyau thalamique ventral postéromédian (VPM) et contralatéral (faisceau trigémino-thalamique) (Fig. 2.32B). Le VPM projette sur le cortex

somatosensoriel (région de la face). Cette voie est importante dans la perception des douleurs dentaires, de la migraine, de la névralgie faciale (tic douloureux ou maladie de Trousseau).

Contrôle des messages somatoviscéraux. Système analgésique endogène

Le cerveau dispose de systèmes de contrôle pour «réguler» le niveau d'entrée des perceptions somesthésiques. Ces systèmes sont particulièrement importants pour les perceptions douloureuses. On les appelle les *contrôles descendants*. Ils ne sont toutefois pas limités aux perceptions douloureuses et existent aussi pour des informations afférentes au niveau des noyaux des colonnes dorsales.

Le système de contrôle des informations douloureuses doit être considéré comme un véritable *système analgésique endogène*. Plusieurs structures cérébrales contribuent à ce système. Ainsi, la stimulation de la substance grise périaqueducule, des noyaux du raphé, du locus coeruleus entraîne une inhibition des neurones nociceptifs médullaires, y compris des neurones spinothalamiques (Fig. 2.45). D'autres voies inhibitrices proviennent de l'hypothalamus, des amas réticulés du tronc cérébral, du cortex, essentiellement limbique. Ce système analgésique endogène utilise comme neurotransmetteurs des peptides opioïdes (enképhalines, β -endorphines, dynorphines) (Fig. 2.46). Il est mis en jeu lors d'une administration de morphine ou autres opiacés. Les substances comme la morphine diminuent l'activité neuronale dans les voies nociceptives. Cet effet est dû à des actions pré et postsynaptiques. L'action présynaptique empêche la libération de neurotransmetteurs excitateurs (comme la substance P). L'action postsynaptique lève les contrôles inhibiteurs qui s'exercent sur les voies descendantes, renforçant leur action dépressive sur la transmission du message douloureux. La mise en jeu des interneurons à enképhaline de la couche II contribue à ce processus inhibiteur.

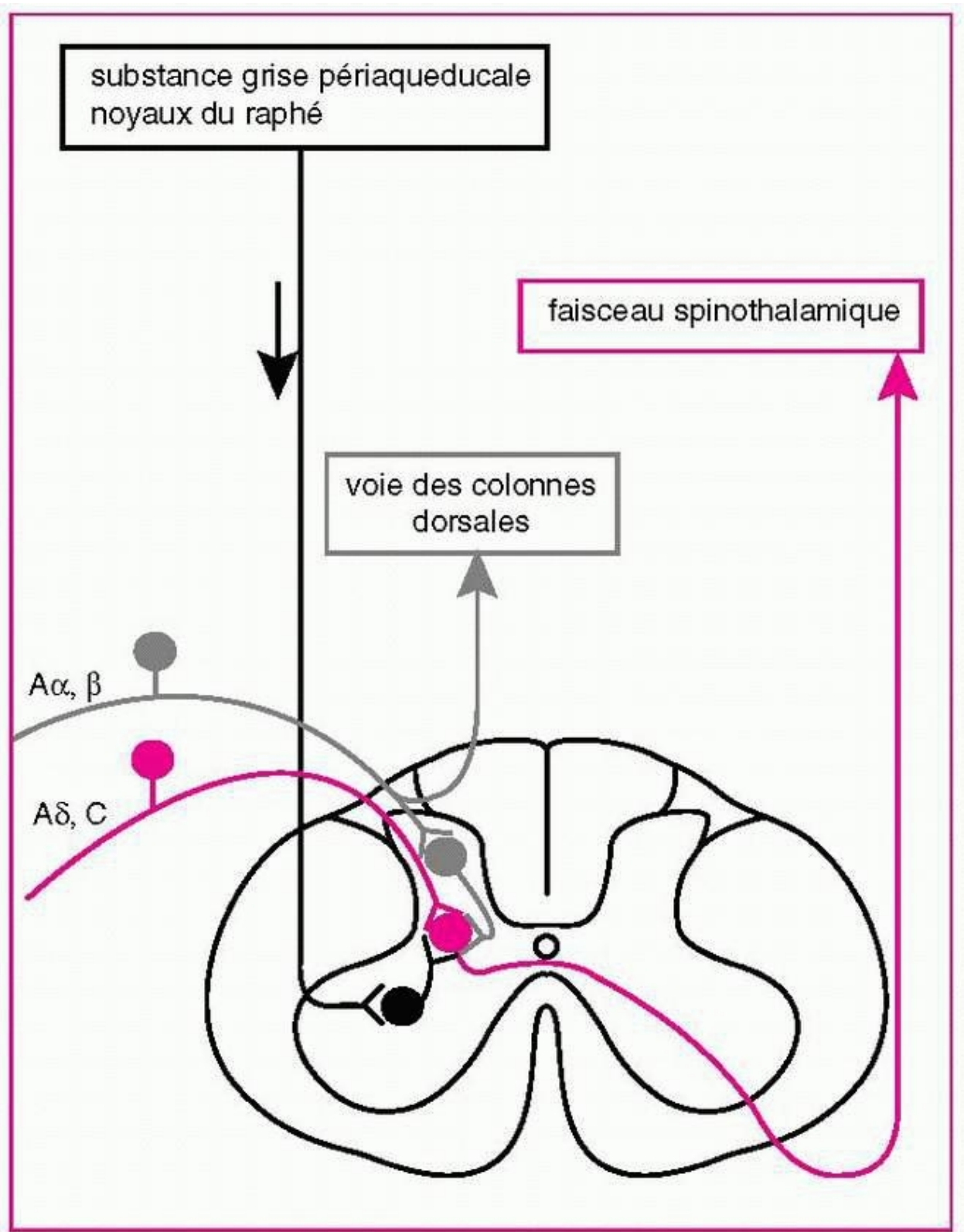


Figure 2.45 Contrôle supraspinal de la transmission des messages nociceptifs au niveau médullaire.

L'activité des cellules d'origine du faisceau spinothalamique est modulée par des «afférences descendantes» provenant de la substance grise périaqueducale ou des noyaux du raphé. Cette activité est également modulée par des interneurons (enképhalinergiques) activés par les afférences

véhiculées par les fibres de gros calibre non nociceptives.

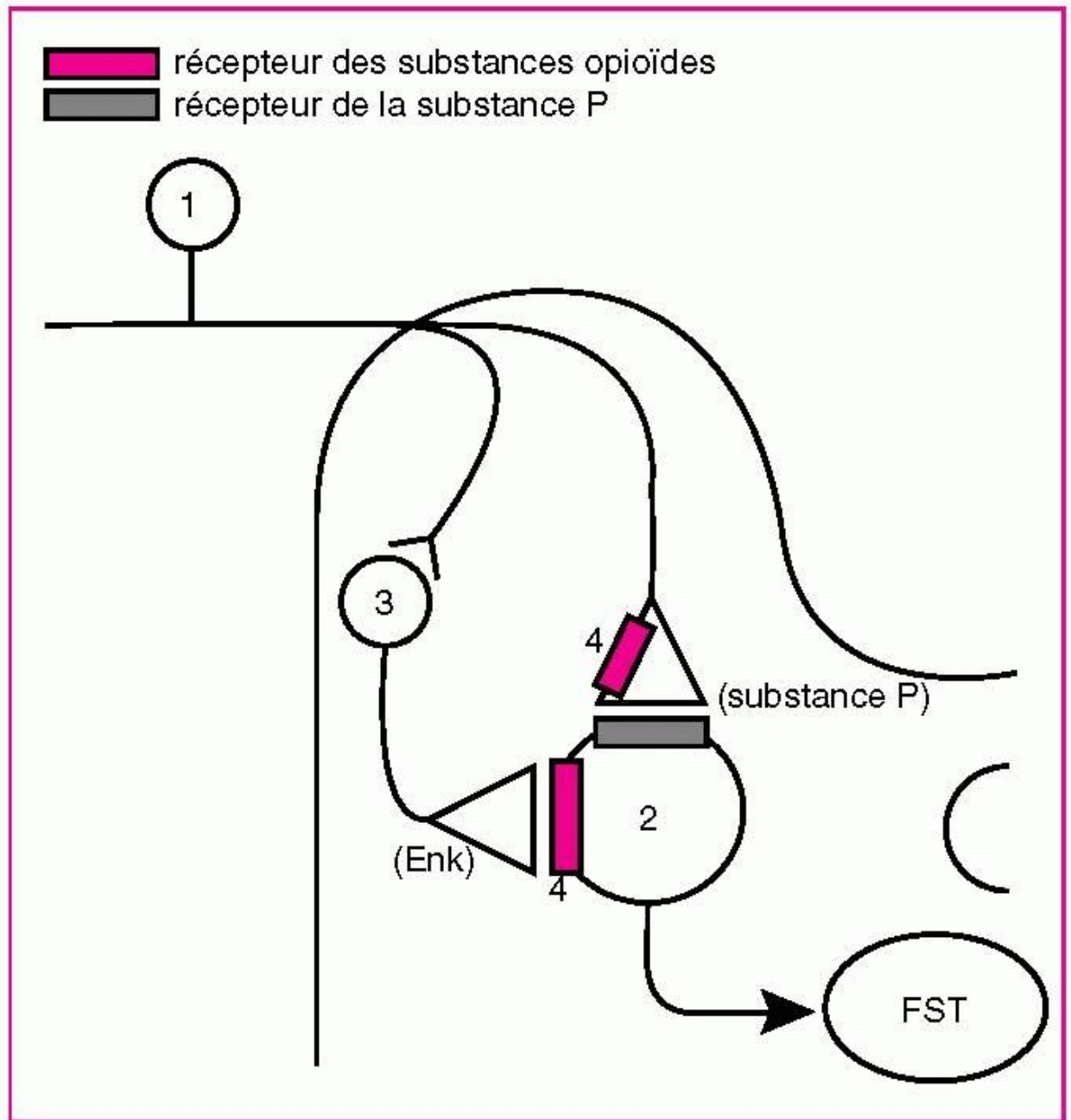


Figure 2.46 Contrôle des afférences nociceptives au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.

L'information nociceptive est transmise par les fibres afférentes de petit calibre (A γ, C). Leur corps cellulaire est situé dans le ganglion rachidien dorsal (1). Ces fibres font relais avec les cellules d'origine (2) du faisceau spinothalamique (FST). Ces cellules sont excitées par la substance P libérée par les afférences. L'activité des cellules d'origine du faisceau spinothalamique est modulée par des interneurones libérant de l'enképhaline (3) agissant sur des récepteurs opioïdes. Ces récepteurs (4) sont également mis en jeu par les substances opioïdes agissant à un niveau pré- ou postsynaptique.

Il existe des composantes du système analgésique qui n'agissent pas par

l'intermédiaire des substances opioïdes endogènes. Tel est le cas pour des systèmes mis en jeu au cours de l'analgésie induite par le *stress*.

Parmi les voies descendantes appartenant au système analgésique, les plus importantes proviennent des noyaux du tronc cérébral. Ce sont des voies utilisant comme neurotransmetteurs la *sérotonine* ou la *noradrénaline*. Elles inhibent la transmission du message douloureux au niveau de la moelle.

Traitement de l'information somesthésique au niveau thalamique

Les noyaux thalamiques VPL et VPM reçoivent les informations somatosensorielles par plusieurs faisceaux, en particulier le lemnie médian et le faisceau spino- (ou trigémino-) thalamique (Fig. 2.32B). Les réponses des neurones des noyaux VPL ou VPM aux stimulations périphériques ressemblent à celles des neurones de premier ou de second ordre. Ils répondent à la stimulation d'un type particulier de récepteur, et ils ont des champs récepteurs de taille limitée, situés dans la partie contralatérale du corps. La localisation du neurone dans le noyau est liée à celle de son champ récepteur: il existe une *organisation somatotopique* des noyaux VPL et VPM (la partie inférieure du corps est représentée dans la partie latérale du VPL, la partie supérieure dans la partie médiale du VPL, et la face est dans le VPM).

Les neurones ont des champs excitateurs et des champs inhibiteurs. Ces derniers relèvent de mécanismes inhibiteurs locaux, ou situés dans la moelle, ou encore dans les noyaux des colonnes dorsales. L'activité des neurones thalamiques est modulée par le cycle veille-sommeil, ainsi que par les anesthésiques. Le faisceau spinothalamique projette aussi vers d'autres noyaux du thalamus, en particulier le noyau central latéral (CL). Celui-ci ne possède pas d'organisation somatotopique. Il fait partie du système laminaire thalamique et a des connexions diffuses avec le cortex cérébral et les noyaux gris centraux.

La lésion des noyaux VPL et VPM entraîne un déficit contralatéral pour les modalités sensorielles véhiculées par le système colonnes dorsales/lemnie médian et aussi pour des aspects sensori-discriminatifs de la perception douloureuse (véhiculée par le faisceau spinothalamique). Alternativement, les aspects motivationnels et affectifs de la perception douloureuse ne sont pas abolis, tant que le thalamus médian (système laminaire) n'est pas lésé (projection des faisceaux spinothalamiques médians et spinoréticulothalamiques).

Traitement de l'information somatosensorielle au niveau cortical

Les neurones thalamiques de troisième ordre, situés dans les noyaux VPL et VPM, projettent vers le cortex somatosensoriel, principalement vers les aires SI et SII. Le cortex somesthésique primaire (SI) est situé en arrière du sillon central de Rolando d'où son nom de cortex post-central. Il est composé de plusieurs aires corticales: les aires 3a, 3b, 1 et 2. Chacune reçoit des informations somesthésiques spécialisées, c'est-à-dire appartenant à des sous-modalités différentes. Les aires 3a et 2 reçoivent essentiellement des informations provenant des récepteurs musculaires et articulaires, 3b et 1 des récepteurs cutanés. Le cortex SI est caractérisé par une couche IV (granulaire) bien

marquée. Comme le cortex moteur primaire, le cortex SI possède une organisation topographique précise. Chaque partie du corps y est représentée par une certaine surface (Fig. 2.47). Le pied et le membre inférieur sont représentés à la face interne et supérieure de l'hémisphère, le membre supérieur et la main à la partie externe, la face encore plus latéralement. La stimulation en des points précis évoque des sensations (*paresthésies: picotements, ruissellement, etc.*) dans les parties correspondantes du corps. Le cortex SI contient une *organisation somatotopique*. Autre analogie avec le cortex moteur, la représentation somatotopique est non proportionnelle: la représentation de la main, surtout des doigts, et celle de la face sont de très loin les plus étendues (*homunculus sensitif*). En fait, des travaux électrophysiologiques récents ont clairement montré que l'organisation somatotopique du cortex SI est plus complexe. Il n'existe pas une seule «carte» du corps à l'intérieur de SI mais des cartes multiples; le corps est représenté plusieurs fois. Pour simplifier, il existe une représentation pour chacune des aires 3b, 1 et 2. Ces représentations sont jointives mais avec une discontinuité, du moins fonctionnelle, entre elles. La raison de ces multiples représentations n'est pas connue. La topographie de ces représentations n'est ni strictement la même d'un individu à l'autre, ni fixée une fois pour toute.

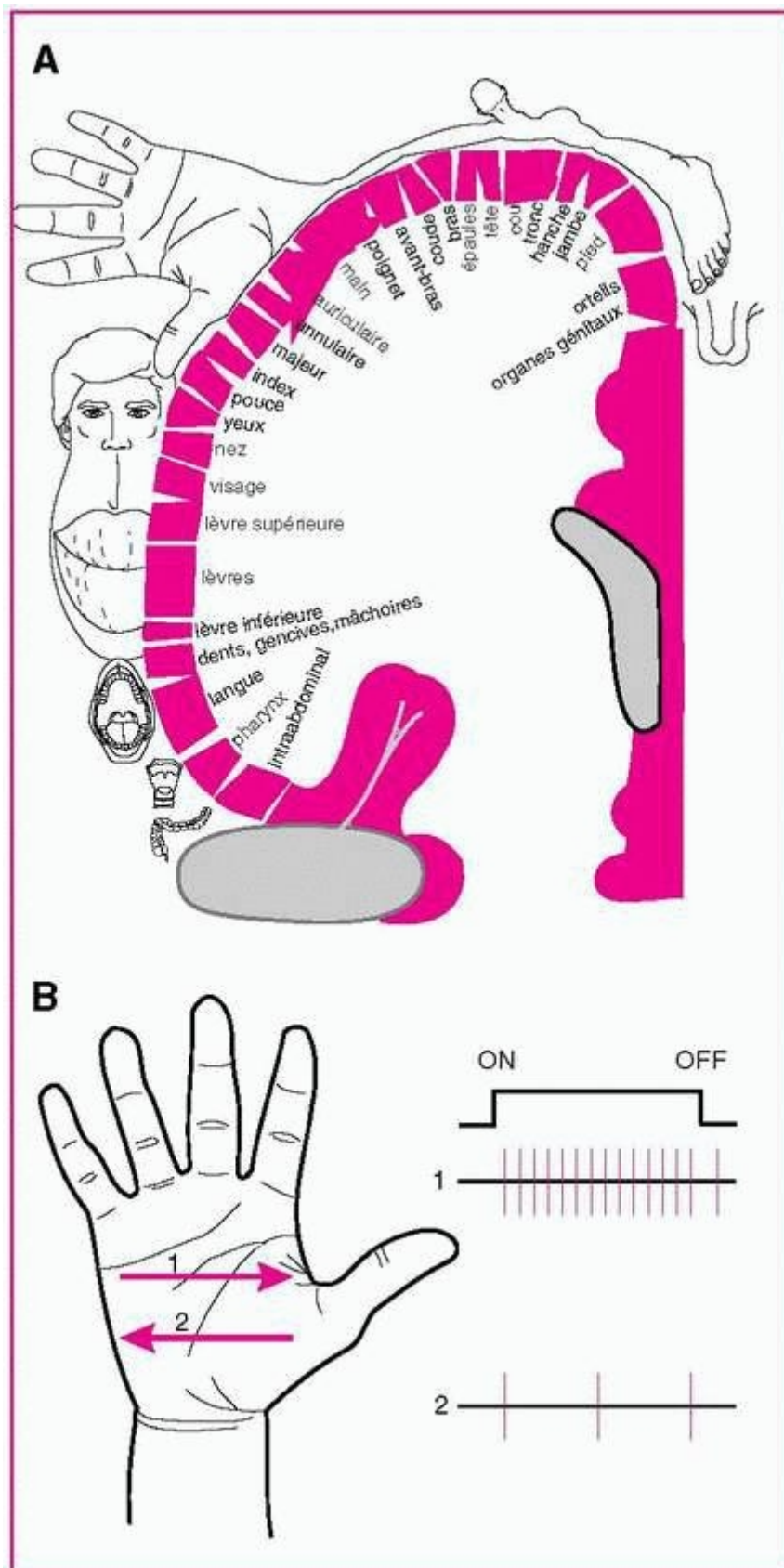


Figure 2.47 Organisation fonctionnelle du cortex somesthésique primaire (S_1 , aires 3, 1, 2).

A. Somatotopie du cortex somesthésique primaire (homunculus). Coupe frontale

de l'hémisphère en arrière du sillon central. Noter la représentation particulièrement large de la main et de la face; B. Enregistrement d'un neurone du cortex somesthésique activé par la stimulation d'un champ récepteur situé dans la paume de la main. L'excitation neuronale est beaucoup plus forte lorsque le stimulus appliqué dans le champ récepteur se déplace dans la direction 1 que dans la direction 2. L'enregistrement de l'activité neuronale est présentée à droite.

Si on réalise chez l'animal la section de quelques racines dorsales (*rhizotomie*) on abolit la sensibilité d'une région somatique précise et la zone corticale qui lui est dévolue devient «déafférentée». Cette zone privée d'afférences va être prise en charge par les zones corticales avoisinantes normalement pourvues en informations somesthésiques. La partie des représentations qui borde la zone déafférentée augmente jusqu'à occuper la plus grande partie de l'espace «disponible» sur la surface corticale (phénomène de «chevauchement» ou *overlap*). Il s'agit d'un exemple remarquable de *plasticité fonctionnelle* dans le système nerveux chez l'adulte. Cependant, la «valeur vicariante» de ce chevauchement n'exprime pas une concordance fonctionnelle parfaite pour la zone déafférentée.

Les neurones du cortex SI reçoivent les informations en provenance des récepteurs périphériques (récepteurs musculaires, articulaires et cutanés). Ces informations, avant de parvenir au cortex, transitent par le noyau ventrobasal du thalamus (thalamus sensitif: VPL, VPM). Lorsqu'on enregistre, par des méthodes électrophysiologiques, l'activité d'un neurone du cortex SI, on constate que sa fréquence de décharge est nettement augmentée par la stimulation de la région où se situent les récepteurs qui envoient leur information vers ce neurone cortical. Un neurone de l'aire 3b de la représentation de la main répond à la stimulation de récepteurs cutanés situés sur l'index. La surface cutanée, dont la stimulation entraîne une variation (en général une augmentation) de la fréquence de décharge du neurone, est appelée *champ récepteur périphérique du neurone cortical*. Une proportion importante de neurones enregistrés possède de tels champs récepteurs périphériques. La taille de ces champs récepteurs est variable selon la couche corticale où se situe le neurone.

Dans une aire corticale située à l'intérieur du cortex SI, les neurones reçoivent une information définie au *plan topographique* (les champs récepteurs) et au *plan* de sa *sous-modalité* (muscle, articulation, peau). Les travaux de Mountcastle, dans les années 1960, ont fait progresser les connaissances sur l'organisation du cortex. Lors d'un enregistrement électrophysiologique dans le cortex SI, en insérant la microélectrode de façon perpendiculaire à la surface corticale, on rencontre des neurones disposés verticalement. Ces neurones non seulement ont des champs récepteurs périphériques qui se superposent au moins partiellement, mais encore ils reçoivent des informations appartenant à la même sous-modalité sensorielle. On dit de ces neurones qu'ils appartiennent à la même colonne corticale. Une colonne corticale mesure de 400 à 500 μm de diamètre et couvre l'ensemble de l'épaisseur du cortex, soit 2 à 3 mm. À l'intérieur de la colonne, les neurones sont activés par le même type de récepteur, et reçoivent leur information de la même zone du corps. La colonne

est l'unité fonctionnelle de base du cortex cérébral. On la retrouve, sous une forme voisine, dans le cortex moteur. Le cortex SI est constitué par la juxtaposition d'innombrables colonnes corticales qui constituent la carte somatotopique du corps.

Il existe un certain degré de traitement de l'information à l'intérieur de la colonne corticale. Les colonnes participent à l'analyse des propriétés psychophysiques des stimulations somesthésiques. Ces neurones sont capables de détecter la *direction* du stimulus au travers de leur champ récepteur. Ils sont également aptes à mesurer l'*intensité* du stimulus. La fréquence de décharge neuronale code l'intensité de la stimulation du champ récepteur. Mieux, certaines cellules de l'aire 2 modifient leur fréquence de décharge lors de l'*exécution d'un mouvement précis* (Fig. 2.48). Il faut voir dans ces signaux centraux «l'influence en retour» de l'activation des récepteurs articulaires impliqués dans l'acte moteur immédiat (boucle de rétrocontrôle ou *feedback*). Cette «réentrance» est à la base de la perception du mouvement (*kinesthésie* ou sens du mouvement). Cette notion n'implique pas le seul rétrocontrôle périphérique, mais elle s'appuie aussi sur «une décharge corollaire ou copie efférente» qui, via une collatérale des axones pyramidaux, gagne en retour direct les neurones somesthésiques corticaux. Il s'agit d'une réentrance cortico-cortical autorisant une information en anticipation du mouvement «à venir» (*feedforward*). Ce mécanisme permettrait la construction d'images centrales du mouvement et, partant, des anticipations correctrices (Evarts, Edelman, Berthoz).

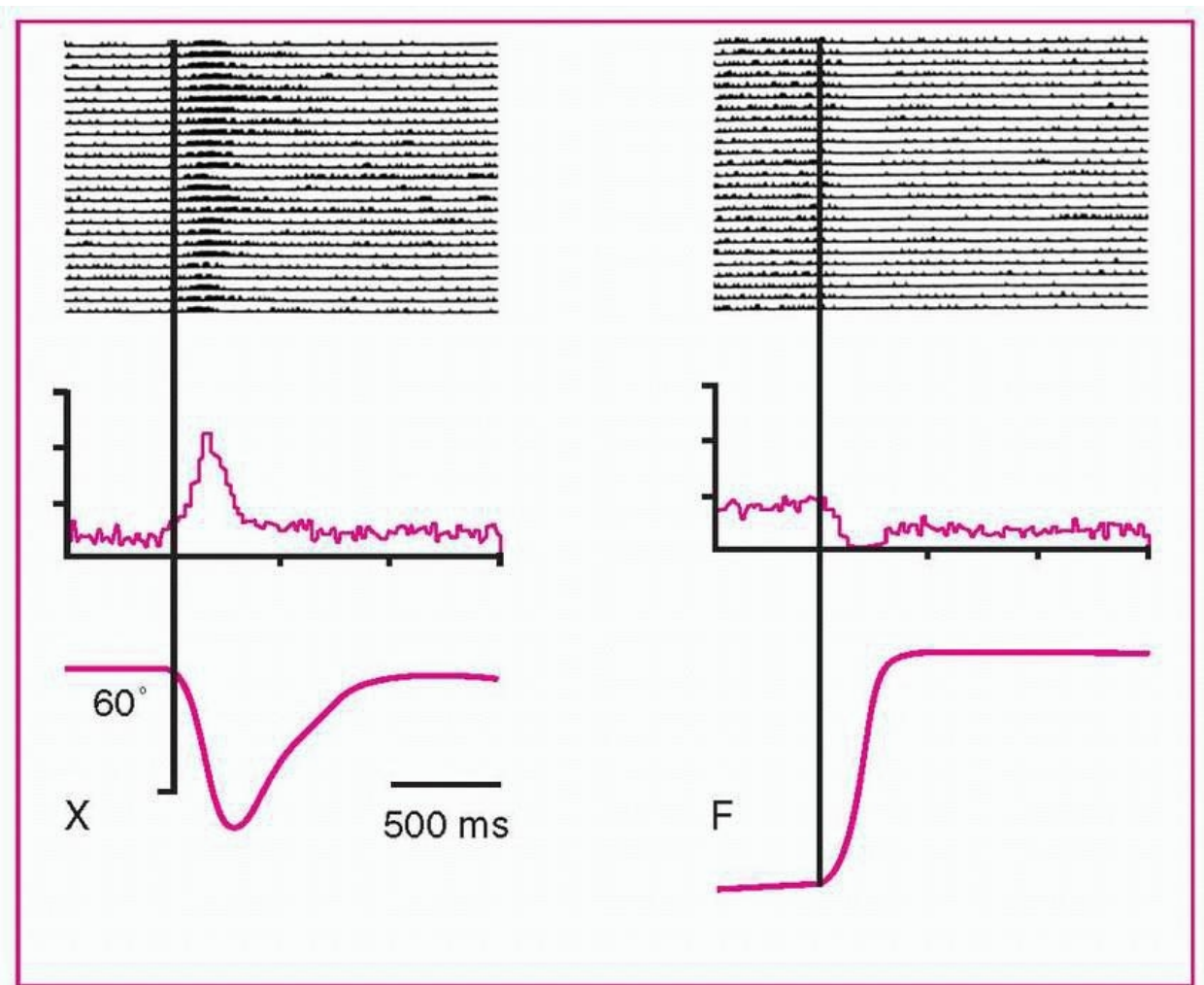


Figure 2.48 Patron de décharge d'un neurone du cortex somesthésique (SI) lors du mouvement (kinesthésie).

Neurone caractéristique de l'aire 2. Son activité est très liée au mouvement de l'articulation du coude («joint neuron»). Ce neurone modifie son activité après le début de l'extension (X). Il est inhibé après le début de la flexion (F). Il exprime une organisation réciproque.

Les connexions du cortex somesthésique primaire sont nombreuses, qu'il s'agisse du cortex somesthésique supplémentaire (SII) des cortex moteur et prémoteur ou du cortex pariétal associatif (aires 5 et 7). Ce dernier reçoit des informations sensibles et visuelles. L'une des fonctions de ce cortex est d'intégrer les informations somesthésiques et visuelles afin de percevoir les relations entre le corps et l'espace extérieur. Il contribue à la coordination entre les yeux et les mains. Chez l'homme, le rôle du cortex pariétal dans la perception de l'espace est particulièrement important dans l'hémisphère droit (hémisphère «mineur» chez le droitier).

Effets des lésions

Une lésion du cortex SI entraîne une diminution des perceptions semblable à celle observée après lésion du thalamus sensitif. En général, elle ne touche qu'une partie du corps (par exemple la face et le membre supérieur). Les

modalités affectées sont le tact discriminatif et le sens de position des segments de membre, c'est-à-dire la *graphesthésie* et la *stéréognosie*. Les sensations thermiques et douloureuses sont moins touchées. Toutefois, des syndromes douloureux similaires au syndrome thalamique se rencontrent après une lésion corticale. Une lésion du cortex pariétal associatif de l'hémisphère mineur entraîne un grave désordre de la perception de l'espace (*hémi-négligence*). Le patient tend à négliger l'espace situé du côté opposé à la lésion, il oubliera de dessiner une moitié du dessin d'une horloge, sera peu attentif aux stimulations venant de l'hémi-espace controlatéral, aura du mal à s'habiller de ce côté, voire à reconnaître son propre hémicorps (*hémiasomatognosie d'Anton-Babinski*).

Retour au début

ÉLECTROGENÈSE CÉRÉBRALE, VIGILANCE ET SOMMEIL

Électrogenèse cérébrale

L'observation de *l'activité électrique cérébrale* et son enregistrement remontent à 1875. Caton est le premier à collecter les émissions électriques du cerveau chez l'animal. Mais c'est à Berger que l'on doit réellement l'électroencéphalographie (EEG) chez l'homme. Il sait, de plus, observer des différences d'activités pendant la veille, le sommeil et les états pathologiques.

Méthode

D'une grande innocuité, la méthode consiste à appliquer des électrodes de résistance convenable sur le cuir chevelu. Celles-ci sont utilisées par paires. Elles permettent de mesurer, grâce à un système d'amplification appropriée, l'activité bioélectrique de l'encéphale. Les différences de potentiels sont faibles, de l'ordre du microvolt (μV).

Origine de l'activité électrique («ondes»)

Enregistrée lors d'un EEG, l'origine de l'activité électrique est liée à la formation de *dipôles* entre les dendrites apicales des neurones pyramidaux du cortex et leurs corps cellulaires.

Les axones afférents, essentiellement *thalamo-corticaux*, libèrent, lorsqu'ils sont activés, du glutamate. Ce neurotransmetteur induit un courant postsynaptique dépolarisant et crée une négativité relative de l'espace extracellulaire. La dépolarisation gagne le corps cellulaire et tend, ensuite, à en sortir pour rejoindre la zone négative. Dans ce dipôle, la région somatique du neurone pyramidal se comporte comme «la source» et la zone apicale comme «le puits» (*sink*). Cette circulation en boucle assure un «auto-entretien» de l'activité électrique.

Cependant, dans cette électrogenèse, la part contributive de chaque neurone est faible. L'activité collectée par l'EEG résulte de l'addition de ces faibles signaux. Cette addition, de surcroît, ne donnera pas les mêmes résultats si l'activation des neurones pyramidaux se fait de façon désynchronisée ou non. Dans le premier cas, les ondes électroencéphalographiques sont de faibles

amplitudes (cas d'ondes β , lors de l'éveil ou du sommeil paradoxal), dans le second, les afférences déchargent de façon simultanée et les ondes sont amples et synchrones (cas des ondes δ pendant le sommeil lent).

Ondes et rythmes de l'EEG (Fig. 2.49A)

L'EEG permet d'enregistrer des *activités rythmiques* (ou *ondes*) que l'on classe selon leur bande de fréquence.

Les *ondes bêta* (β) ont la fréquence la plus élevée, soit plus de 14 Hertz. Elles sont de faibles amplitudes. Elles sont normalement observées sur un tracé réalisé au cours de la veille, en particulier sur les régions fronto-pariétales. Le tracé est, alors, dit «désynchronisé».

Les *ondes alpha* (α) ont une fréquence de 8 à 13 Hertz et sont observées sur un tracé de veille. Cependant, elles sont localisées sur la région occipitale. Elles ont une amplitude d'environ 50 μ V. Les ondes alpha disparaissent lorsque l'attention est concentrée sur une activité précise. Elles sont induites lors de la fermeture des yeux chez un sujet relaxé. L'ouverture des yeux bloque les ondes alpha: c'est la *réaction d'arrêt* de Berger.

Les *ondes thêta* (θ) ont une fréquence de 4 à 7 Hertz. Elles se rencontrent surtout sur les régions temporales et lors d'états précis du sommeil. Elles sont fréquentes chez l'enfant au cours du développement.

Les *ondes delta* (δ) ont une fréquence inférieure à 4 Hertz. Elles sont caractéristiques du sommeil lent. L'apparition durable et lors de l'éveil d'ondes θ et δ , surtout si elles focalisent, est un trait pathologique majeur.

Mécanismes et significations des rythmes

L'observation des rythmes cérébraux, de leur variation selon les états de vigilance, selon aussi leur organisation spatiale dans le cerveau, amène à s'interroger à la fois sur leur *mécanisme* et leur *signification*.

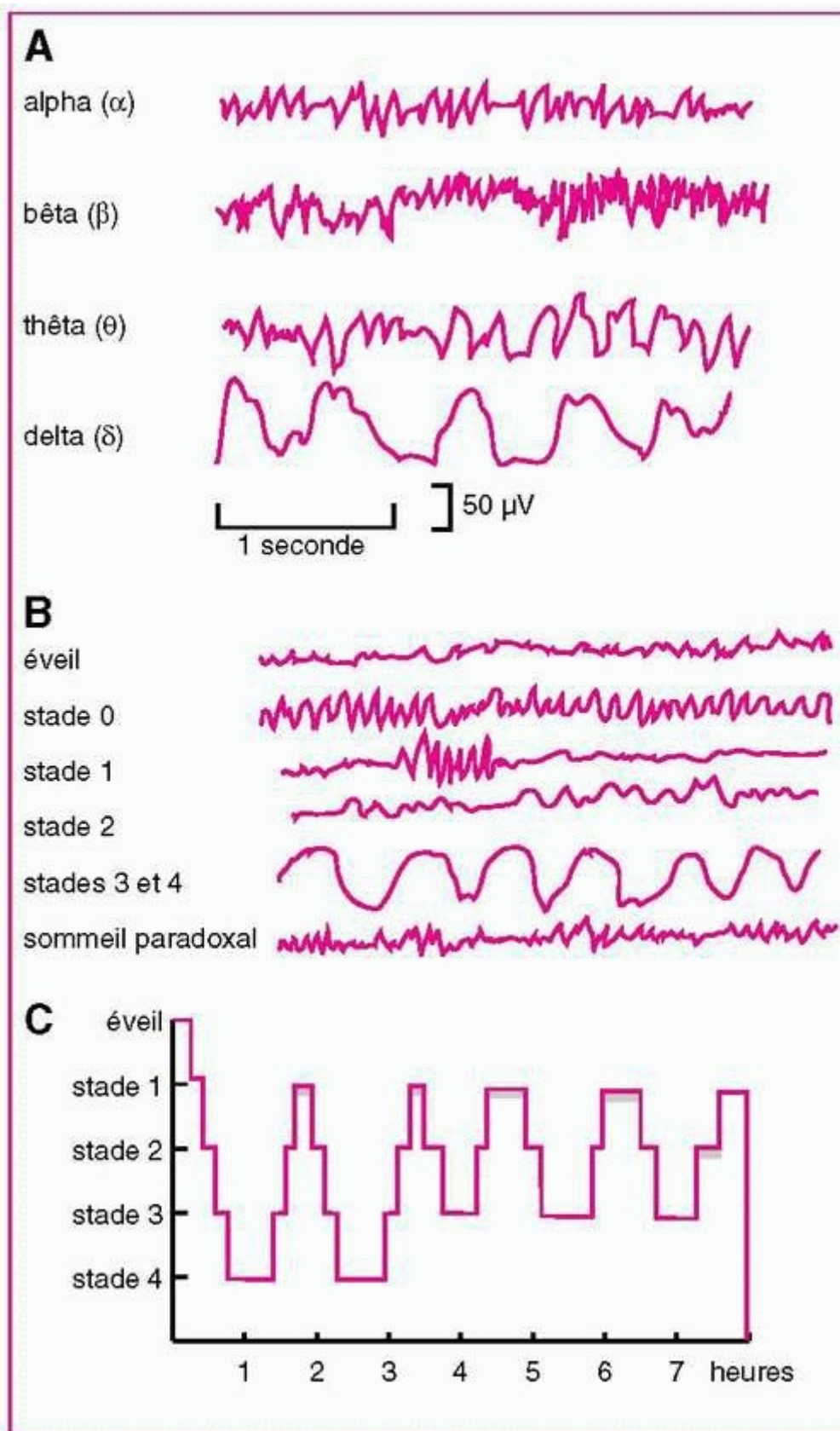


Figure 2.49 Principaux signaux (ondes) électroencéphalographiques (EEG) et organisation du sommeil.

A. Classification des signaux EEG en fonction de leur fréquence. Les rythmes

alpha et bêta sont physiologiques, alors que les rythmes thêta et surtout delta sont pathologiques chez l'adulte éveillé.

B. Classification des stades de sommeil. Au stade O: apparition d'ondes alpha; stades 1 et 2: ondes thêta, fuseaux de sommeil («spindles»); stades 3 et 4: ondes delta. Le sommeil paradoxal («REM sleep») au contraire ressemble fort à un tracé EEG d'éveil;

C. Hypnogramme. La durée des différentes phases du sommeil a été quantifiée et reportée sur un graphique qui reconstitue une nuit de sommeil; les phases du sommeil paradoxal sont indiquées par le grisé (temps en abscisse). On suit l'évolution du sommeil d'un sujet au cours de la nuit (cycles).

Le seul fait d'activité désynchronisée ou synchronisée renvoie à l'existence de structures ou de réseaux capables, lorsqu'ils interviennent, de faire battre à l'unisson une population neuronale qui, jusque-là, voyait ces cellules fonctionner de façon isolée ou indépendante. Existe-t-il des entraîneurs (*pacemakers*), comment et quand opèrent-ils ?

L'enregistrement d'activités rythmiques dans certains neurones du thalamus est assez ancien et on observe l'apparition de décharges «en bouffées» au niveau de cellules thalamiques (neurones thalamocorticaux) quand l'animal passe de l'éveil à l'endormissement puis au sommeil lent (Stériade).

Récemment, grâce à des études simplifiées, on a démontré les propriétés rythmiques des neurones du noyau réticulaire du thalamus (NRT). Le NRT est intralaminar et fait partie du thalamus non spécifique (système laminaire) (Fig. 2.32B). Ses neurones possèdent des canaux ioniques potentiel dépendants particuliers qui créent, en constance, des oscillations du potentiel membranaire (Fig. 2.50A). Le jeu de deux courants ioniques (K^+ et Ca^{++}), sous-tendus par ces canaux spécifiques, gouvernerait ces oscillations génératrices de bouffées régulières de potentiels d'action (Bal et Mac Cormick, 1993). Toutefois, cette propriété oscillatoire s'exerce à titre «individuel»; seul un mécanisme de synchronisation fait que ces cellules rythmiques contribuent à la genèse d'un *pacemaker thalamique*.

Le mécanisme synchronisant apparaît lorsque le NRT n'est plus soumis à l'action des afférences sensibles et sensorielles, lesquelles sont en pleine efficacité pendant l'éveil. Les afférences éveillantes spécifiques, directement ou via la formation réticulée, maintiennent un «bombardement» riche et non synchrone des noyaux spécifiques (somato-sensoriels) et aspécifiques (NRT). Ce mode désynchronisé rejaillit sur le cortex par les voies thalamocorticales. Le rythme rapide β de l'éveil en est la traduction.

Au moment de l'endormissement et lors du sommeil, s'installe une synchronisation du thalamus, état qui permet l'association d'un grand nombre de cellules thalamiques douées de propriétés oscillantes. De surcroît, ce même état favorise le «démasquage» d'une triade cellulaire constituée par un neurone de projection thalamocortical, une cellule pyramidale corticale et un NRT; les deux premières sont excitatrices (glutamate), le NRT est inhibiteur (GABA) (Fig. 2.50B) (Stériade). La mise en jeu simultanée de nombre de ces triades fonde la

puissance du pacemaker thalamocortical. L'installation progressive de ce mécanisme, lors de l'endormissement, rend compte de l'apparition successive des fuseaux de sommeil (*spindles*), puis des ondes lentes δ . Le rôle de cette triade synchronisante est, possiblement, d'établir une sorte de «repos» cortical. Cela ne vaut pas pour le sommeil paradoxal, où un état de désynchronisation, fait de rythmes β , exprime une activation corticale, d'une nature autre de celle de l'éveil.

Enfin, il est nécessaire d'indiquer un aspect original de l'activité cérébrale: elle conjugue *rythmes rapides et synchronisation*. Certaines tâches précises exigent de coordonner l'attention, liée à un système sensoriel précis, et un acte moteur réalisé dans le prolongement immédiat de ces informations. L'enregistrement EEG révèle que les zones corticales impliquées se synchronisent à un rythme de fréquence élevé (30 à 80 Hertz, dit rythme γ). En d'autres termes, dans la mise en œuvre de gestes ou programmes sophistiqués (composantes visuo-motrices), il y a synchronisation des modules corticaux opérants. L'origine de ce *regroupement synergique modulaire* s'appuierait sur la mobilisation simultanée des connexions cortico-corticales (effet coopératif sans chef d'orchestre !).

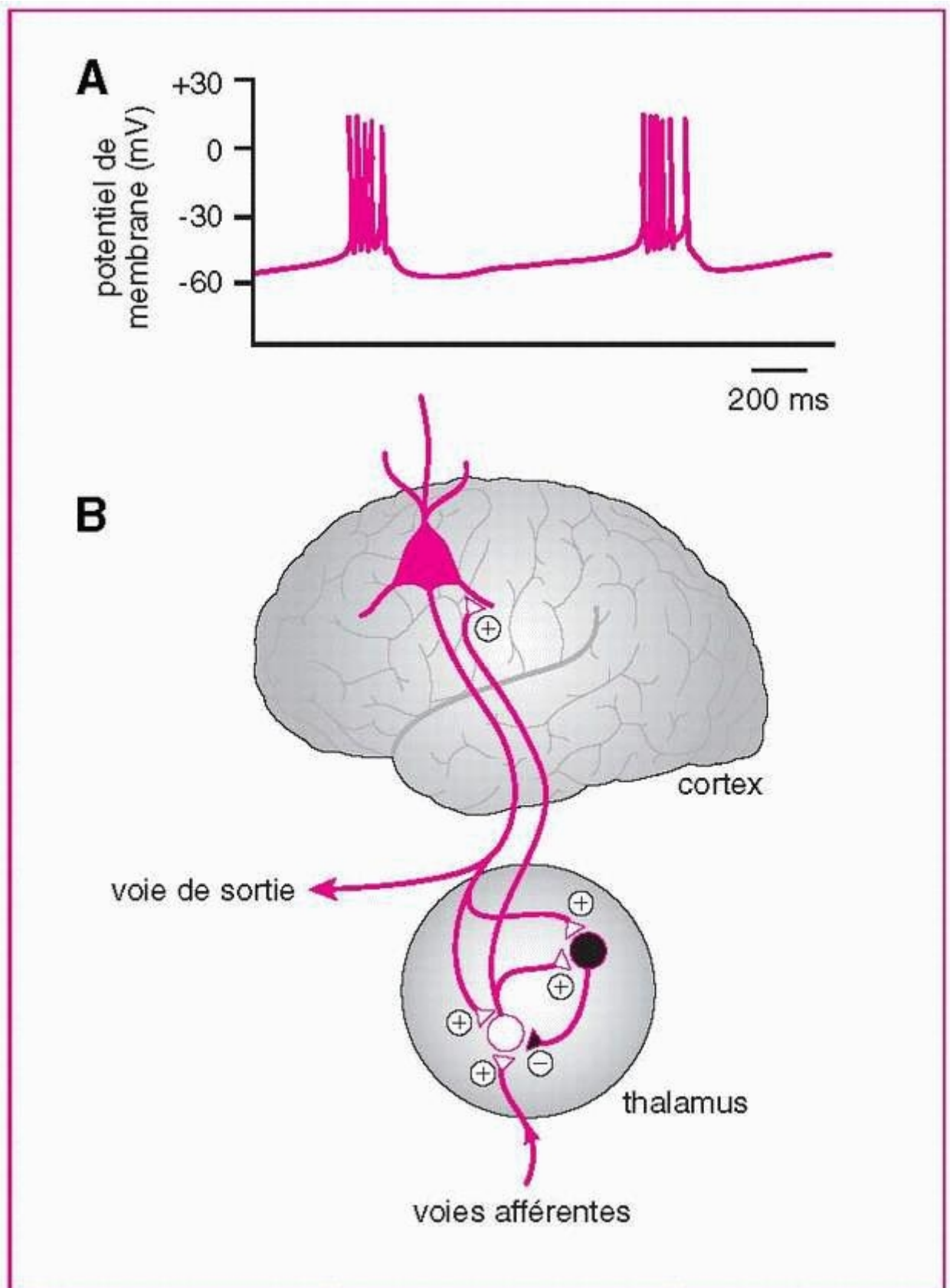


Figure 2.50 A. Oscillateur à un neurone. Pendant le sommeil, les neurones thalamiques déchargent de façon rythmique, selon un mode indépendant de leurs signaux afférents. Ce schéma reproduit un enregistrement intracellulaire du potentiel de membrane d'un neurone thalamique durant une période de

sommeil. Une stimulation très brève est appliquée à la cellule enregistrée et la réponse à cette stimulation se traduit par une décharge rythmique de près de 2 s, par des bouffées de fréquence d'environ 5 Hz. Ces bouffées de potentiels d'action comprennent chacune 6 à 7 potentiels d'action (d'après Bal et McCormick, 1993).

B. Les rythmes thalamiques pilotent les rythmes corticaux. Le thalamus peut générer une activité rythmique grâce aux propriétés intrinsèques de ses neurones et à leurs interconnexions spécifiques. Le neurone figuré en blanc représente la population cellulaire excitatrice, le neurone inhibiteur étant figuré en noir.

EEG et potentiels évoqués, importance respective

L'EEG reste une technique indispensable, eu égard sa valeur dynamique, pour apprécier des dysfonctionnements comme l'épilepsie ou l'organisation temporo-spatiale du cycle veille/sommeil. Il est utile dans le diagnostic de nombreuses lésions cérébrales (tumeurs, abcès, accidents vasculaires ischémiques et hémorragiques, traumatismes) ou altérations diffuses comme les intoxications médicamenteuses, les dysfonctions métaboliques (encéphalopathiéhépatique) ou encore les atteintes encéphalitiques au sens large (herpès, maladie de Creutzfeld-Jacob). Dans ces situations, l'activité électrique est ralentie avec prédominance d'ondes θ et δ . Elles revêtent, parfois, des traits pathognomiques. Cependant, l'épilepsie est sans conteste la meilleure indication de l'EEG.

L'épilepsie correspond à un fonctionnement anormal, excessif et paroxystique de groupes de neurones corticaux ou sous-corticaux. Ces derniers produisent des décharges hypersynchrones, sources d'accidents caractéristiques sur le tracé EEG. Les plus classiques sont la pointe, la pointeonde et la polypointe, mais d'autres types d'ondes anormales sont observées. Classiquement, on distingue une épilepsie dite «essentielle» ou «maladie» sans cause locale précise. Chez l'enfant, il s'agit souvent du «petit mal», avec des absences (perte de contact pendant quelques secondes). Il apparaît, de façon concomitante, des pointesondes régulières bilatérales et hypersynchrones (1 à 2 Hertz). Ce petit mal a parfois des composantes myocloniques.

Dans l'épilepsie généralisée de l'adulte, le tracé est constitué d'une activité anormale largement distribuée sur le scalp. Il s'agit de décharges de pointes et polypointes mêlées particulièrement importantes pendant la phase tonique et la phase clonique. L'activité ensuite va se déprimer fortement avec la phase résolutive ou stuporeuse (coma postcritique). Entre les crises, une activité anormale est susceptible de persister, constituée de pointes ou pointes dégradées. L'épilepsie, dans le cas d'une atteinte cérébrale focalisée, devient un symptôme. Celui-ci est en rapport avec la spécificité fonctionnelle de la zone «irritée» avec, au plan électrique, un foyer de souffrance (ondes δ surchargées en pointes). Huglings Jackson a décrit les «épilepsies partielles», liées à l'excitation ponctuelle du cortex moteur (crises: faciale, brachiale, crurale), du cortex sensitif (aura ou sensation anormale) des cortex sensoriels (hallucinations visuelles ou auditives). Cependant, l'atteinte de structures «moins élémentaires», telles que l'hippocampe ou l'amygdale des lobes temporaux,

déclenche des états anormaux plus élaborés (sentiment de «déjà vu, déjà vécu», trouble de la mémoire, agressivité, automatismes psychomoteurs, crises procursives). Le substrat du foyer est variable, tumeur, accident vasculaire, voire lésion ancienne comme des cicatrices post-traumatiques ou postérieures à une souffrance néonatale.

De l'activité électroencéphalographique, on extrait les *potentiels évoqués*. En effet, une stimulation visuelle ou somesthésique entraîne une variation de potentiel au niveau du cortex primaire sollicité. Cette variation de potentiel est de très faible amplitude, et pour qu'elle soit visible, il faut superposer et «moyenner» plusieurs centaines de réponses, afin de détacher un signal clair du bruit de fond. On obtient ainsi un *potentiel évoqué*. Il s'agit de potentiels visuels, auditifs ou somesthésiques. Les potentiels évoqués sont constitués de plusieurs ondes de latences différentes. Chacune correspond à l'activité des segments composant les voies explorées. Connaissant l'origine de ces différentes ondes, il est possible de tirer parti de ces enregistrements pour déterminer la localisation d'une lésion. C'est le cas dans des pathologies inflammatoires ou métaboliques (sclérose en plaques). L'étude des potentiels évoqués est également utilisée chez les patients dans le coma, au cours des interventions chirurgicales et chez le jeune enfant. Des potentiels évoqués de plus longue latence sont enregistrés au cours de tâches comportementales avec une composante cognitive (potentiels de préparation motrice, potentiels évoqués «tardifs» ou potentiels évoqués cognitifs).

Vigilance, éveil et sommeil, bases neuronales

L'étude de la vigilance du sommeil et du cycle de veille/sommeil remonte au début du siècle. Elle s'est faite de façon concomitante à l'étude de l'activité électrique cérébrale. Celle-ci, cependant, centrée sur la «dissection» des mécanismes générateurs des rythmes cérébraux, a suivi une logique propre. Actuellement, les données collectées dans ces différentes démarches sont jointives car les activités rythmiques portées par les *pacemakers* ne sont que l'expression de la mise en jeu des structures organisant l'état de vigilance et son alternance avec les différents états de sommeil.

Éveil, formation réticulée

Longtemps, les structures et les mécanismes responsables du maintien de la vigilance et de l'alternance veille/sommeil sont restés inconnus. Le ^{xx}e siècle voit la réalisation d'expériences de section puis d'expériences de stimulation électrique du tronc cérébral. Ces expériences mettent en évidence des effets spectaculaires. La stimulation de certains points du tronc cérébral entraîne un éveil généralisé du cortex. Ces points sont localisés dans une partie du tronc cérébral appelé *formation réticulée*. Il s'agit de zones mal définies anatomiquement, situées entre les noyaux du tronc cérébral. En 1949, Magoun et Moruzzi fondent le concept de formation réticulée «activatrice ascendante» (FRAA), car ses effets activateurs s'exercent sur des structures situées plus «haut» dans l'encéphale. Ce concept s'est considérablement modifié et, par la suite, est définie une formation réticulée «descendante», avec des projections vers la moelle via les faisceaux réticulospinaux.

La formation réticulée s'étend de la jonction bulbo-médullaire à l'hypothalamus postérieur, en «comblant» les espaces laissés libres entre les noyaux spécifiques. Certaines parties de la formation réticulée sont individualisées sur le plan anatomique. C'est le cas des noyaux gigantocellulaires, des noyaux tectaux, pontiques, tegmentaux, magnocellulaires, des noyaux du raphé, etc. En fait, la formation réticulée est extrêmement hétérogène de par ses noyaux et ses afférences.

Les premières expériences qui impliquent le tronc cérébral dans la régulation de la vigilance sont des expériences de section. Bremer (1953) montre qu'une section haute du tronc cérébral à la jonction diencéphalo-mésencéphalique (préparation «cerveau isolé») entraîne un *état de sommeil permanent et irréversible*. Inversement, la section basse du tronc cérébral à la jonction bulbo-médullaire (préparation «encéphale isolé») entraîne relativement peu de modifications du cycle veille/sommeil. Bremer donne l'interprétation suivante: dans la préparation cerveau isolé, le cortex cérébral est privé de toutes les afférences sensorielles qui transitent par le tronc cérébral; il s'ensuit une absence de stimulation corticale et un sommeil permanent. Les expériences de Moruzzi et Magoun modifient cette vision. Ils observent que la stimulation électrique de la formation réticulée mésencéphalique provoque un état d'éveil chez un animal endormi (correspondant à une *désynchronisation* de l'EEG). À l'inverse, la destruction de cette région entraîne un état de coma (ralentissement et tendance à la *synchronisation* de l'EEG). Il existe donc, au sein du mésencéphale, une structure dont l'activité est nécessaire au maintien de l'état de veille: c'est la base du *concept de FRAA*.

Dans sa conception initiale, la formation réticulée est «douée» de caractéristiques anatomiques propres et est mise en jeu par diverses informations afférentes: proprioceptives, douloureuses, métaboliques, hormonales. La conception «classique» de la formation réticulée inclut un «prolongement» du système réticulaire du tronc cérébral vers le thalamus: certains noyaux thalamiques (en particulier, *intralaminaires, réticulaires*) sont considérés comme faisant partie de la formation réticulée et sont responsables des réactions d'éveil par les projections thalamocorticales. Cet ensemble forme le *système thalamocortical diffus*, par opposition au système thalamocortical spécifique, représenté par les noyaux de relais somesthésiques, visuels, etc. Les études anatomiques et électrophysiologiques suivantes montrent que cette conception doit être amendée. Certes, les noyaux spécifiques tel le noyau ventrobasal (relais somesthésique) ont des projections directes et topographiquement organisées vers le cortex (ici, le cortex somesthésique). Cependant, certains noyaux spécifiques, comme le noyau ventromédian, ont des projections diffuses vers le cortex. Il en est de même pour des noyaux comme le *noyau antérieur*, qui n'est pas un site relais spécifique mais qui projette vers le cingulum et le cortex préfrontal. Enfin, et ce point est capital, le *noyau réticulaire du thalamus* (NRT), membre du système laminaire diffus, a une organisation strictement intrathalamique. Plus précisément, les neurones du NRT établissent des synapses avec ceux du noyau ventrobasal. Ces neurones, en fait des neurones inhibiteurs, sont un des éléments de la *triade* impliquée dans la genèse des rythmes corticaux. Activés par une collatérale excitatrice de la cellule pyramidale, ils sont capables d'inhiber le neurone thalamocortical du

noyau ventrobasal. Leur position clé régule tant les entrées thalamocorticales que les sorties pyramidales.

À l'éveil, ils interviennent peu, eu égard la masse d'informations afférentes sur les neurones spécifiques; alternativement, la diminution quantitative de celles-ci facilite la synchronisation de l'activité rythmique naturelle de ces neurones.

Il s'instaure un «recrutement synchronisant», expliquant les fuseaux de l'endormissement puis l'envahissement, par les ondes lentes θ et surtout δ synchrones, pour l'ensemble du cortex.

La FRAA et le système thalamique spécifique et aspécifique interviennent dans la genèse tant de l'éveil que du sommeil. Il s'agit d'ensembles interconnectés et dépendants. D'autres structures s'avèrent aptes à agir dans la vigilance, qu'elles soient réticulaires, comme le *noyau gigantocellulaire*, ou sous-corticales, comme le *noyau basal de Meynert*, dont les projections cholinergiques ont une puissante influence sur le cortex. Les structures et les mécanismes qui concourent au maintien de l'éveil sont intimement imbriqués avec celles et ceux qui organisent le sommeil et ses différents stades ou phases.

Sommeil et ses différents stades

La plupart des vertébrés passent par des phases d'éveil et de sommeil. Chez l'homme, ces phases sont réparties de façon relativement fixe au cours du nycthémère. Spontanément, l'être humain a tendance à être éveillé le jour et à dormir la nuit. *L'alternance veille/sommeil* est préservée même en l'absence des repères extérieurs que constituent le jour et la nuit. Des expériences révèlent qu'en l'absence de tels repères, l'organisme humain adopte un *rythme* circadien peu différent du rythme de 24 heures (environ 25 heures). Ces observations supportent l'idée que le rythme veille/sommeil n'est pas lié à des stimuli externes mais à *un mécanisme endogène* possédant sa propre périodicité. Dans des circonstances normales, ce rythme endogène est modulé par des facteurs extérieurs ou synchroniseurs (*zeitgeber*): en premier lieu, la lumière, mais aussi l'obscurité, les contraintes sociales, etc.

La localisation anatomique de *l'horloge biologique circadienne*, responsable de l'alternance veille/sommeil, est située dans l'hypothalamus, en particulier dans les noyaux suprachiasmatiques et ventromédians. Le noyau suprachiasmatique est l'horloge principale pour contrôler l'alternance veille/sommeil, le noyau ventromédian serait surtout impliqué dans les rythmes de la température et de l'alimentation. Une autre horloge intervient, à côté du noyau suprachiasmatique, *l'épiphyse*. Cette glande sécrète la mélatonine, dérivée de la sérotonine (voir chapitre 3).

De même que l'état de veille comporte des niveaux variables selon l'attention, le sommeil comprend *différents stades*. Ces stades correspondent à des états de sommeil plus ou moins profonds. La méthode la plus fiable pour analyser les stades du sommeil reste l'EEG, couplé à l'enregistrement simultané de l'EMG, de l'oculogramme, des activités respiratoires et cardiaques (*polysomnographie*) (Fig. 2.49B). On distingue 5 stades de sommeil, du plus léger au plus profond:

- le stade d'éveil détendu, qui correspond au *stade 0* (prédominance d'ondes

alpha sur la région occipitale);

- le stade 1, où le rythme alpha se désorganise avec l'apparition d'ondes thêta. Cette phase traduit la transition entre l'éveil et le sommeil;

- le stade 2 est un sommeil léger qui associe des ondes thêta et des figures particulières: complexes K, «fuseaux» de sommeil (ou *spindles* à 12-14 Hz). Les stades 1 et 2 représentent 70% de la durée totale du sommeil, en dehors du sommeil paradoxal;

- le stade 3, sommeil plus profond, s'accompagne d'ondes delta de grande amplitude à 3-3,5 Hz (20 à 50% d'ondes lentes);

- le stade 4 est le stade de sommeil le plus profond. Son tracé est lent, *synchronisé*, avec une prédominance d'ondes lentes delta à 0,7-1,2 Hz (plus de 50% d'ondes lentes);

Ces deux derniers stades sont appelés *sommeil à ondes lentes*. Au cours du sommeil à ondes lentes, on note des modifications physiologiques: baisse de la pression artérielle, des rythmes cardiaque et respiratoire, du métabolisme de base. Le débit cardiaque est diminué. La motilité gastro-intestinale augmente.

- le stade 5 ou *sommeil paradoxal* se caractérise par un tracé rapide *désynchronisé*, proche de celui de l'état de veille, le sujet étant pourtant très profondément endormi. Ce stade s'accompagne de mouvements oculaires rapides (d'où le nom de *REM sleep* ou *REM state - Rapid Movements Eyes state* - donné au sommeil paradoxal) et d'ondes ponto-géniculo-occipitales (ondes PGO) sur l'EEG.

Le sommeil paradoxal est un sommeil profond, où il est difficile de réveiller le dormeur («paradoxe»). Il existe une autre modification physiologique majeure, l'*atonie musculaire*. Elle est quasi complète mais respecte les muscles oculaires. L'atonie est entrecoupée de brèves secousses des muscles de la face et des doigts. À cela s'ajoute une érection, une accélération et une irrégularité des rythmes cardiaque et respiratoire. La régulation de la température centrale est modifiée. Le sommeil paradoxal survient toutes les 90 minutes environ, par périodes de 10 à 30 minutes et, cela, 3 à 5 fois par nuit. Il représente 25% du temps de sommeil total chez l'adulte jeune.

Le dormeur passe à plusieurs reprises par les différents stades du sommeil, et réalise des cycles (Fig. 2.49B). La profondeur du sommeil diminue au cours de la nuit et le sommeil à ondes très lentes disparaît en fin de parcours nocturne. Parallèlement, le nombre et la durée des épisodes de sommeil paradoxal augmentent. Le délai entre le début du sommeil et la survenue du premier épisode de sommeil «REM» est appelé la *latence* du sommeil paradoxal (80 à 100 minutes). Cette latence est fixe chez un même individu. Elle est modifiée dans des affections neuropsychiatriques comme la dépression endogène.

Le report sur un graphique de la durée de chaque stade et du moment où il survient durant l'enregistrement de nuit constitue l'*hypnogramme* (Fig. 2.49C). Son profil éclaire sur la structure normale (ou non) du sommeil. Cette structure varie en fonction de l'âge. La durée totale du sommeil décroît: elle passe de 16

heures chez le nouveau-né à 6 heures chez les personnes de plus de 80 ans; celle du sommeil paradoxal passe de 8 heures chez le nouveau-né à 1 h 30 chez les personnes âgées. C'est la traduction du lien entre le sommeil, en particulier le sommeil paradoxal, et la maturation du système nerveux.

Au cours du sommeil apparaît une activité psychique particulière et encore «mystérieuse»: le rêve. La polysomnographie montre que les rêves surviennent essentiellement au cours du sommeil paradoxal. Un dormeur réveillé au cours de ce stade de sommeil est souvent capable de raconter son rêve. Les rêves racontés lors d'un réveil dans une phase de sommeil paradoxal ont un contenu sensoriel et émotionnel beaucoup plus riche que ceux rapportés au réveil dans une phase de sommeil à ondes lentes.

Neurones et synapses impliqués dans le cycle veille/sommeil

La mise en évidence de systèmes neurotransmetteurs centraux a considérablement fait évoluer les concepts sur l'explication du cycle veille/sommeil. En fait, s'ils se sont «calqués» ou «superposés» aux architectures anatamophysiologiques, ils en ont expliqué les relations fonctionnelles.

Les *structures sous-tendant l'éveil* restent centrées sur la formation réticulaire du tronc cérébral (FRAA). Les axones de ses neurones projettent de façon diffuse sur le système thalamique aspécifique, l'hypothalamus postéro-latéral et le noyau basal de Meynert. Les neurones de ces trois zones ont des axones à destinée corticale et sont cholinergiques. La libération d'ACh est maximale pendant l'éveil et son action est nicotinique.

Un noyau situé à l'arrière de la jonction ponto-mésencéphalique, le *locus coeruleus*, est source de projections ubiquitaires sur le cortex cérébral. Ce noyau intervient de façon globale dans la vigilance mais joue un rôle plus précis dans le processus d'attention sélective.

D'autres ensembles neuronaux sont impliqués dans l'éveil, le *système adrénergique bulbaire* pour les réactions végétatives de l'éveil et le *système dopaminergique nigronéostriatal*, dont dépend très fortement l'éveil dans sa composante comportementale effectrice. Enfin, l'hypothalamus postérieur ventro-latéral contient des neurones histaminergiques très actifs pendant l'état de veille.

(dits «*off*»). L'effet «permissif» résulte de l'arrêt de fonctionnement des neurones «*off*» pendant la durée du sommeil paradoxal (Fig. 2.51).

Les neurones «*on*» sont situés, au niveau du tronc cérébral, dans le noyau magnocellulaire, les noyaux du tegmentum pédonculo-pontin (TPP), du tegmentum latéro-dorsal (TLD), dans le locus coeruleus a (LCa) et le noyau péri-LCa. Ces noyaux sont cholinergiques. Une lésion bilatérale du tegmentum pontique supprime le sommeil paradoxal, alternativement l'injection du carbachol dans le LCa induit des épisodes phasiques comme les mouvements rapides oculaires et les PGO.

Les neurones permissifs «*off*» sont monoaminergiques, soit noradrénergiques (*locus coeruleus proper*) ou sérotoninergiques (*raphé*). Leur activité devient nulle pendant le sommeil paradoxal. L'induction du sommeil paradoxal est particulièrement liée à l'hypothalamus antérieur. L'aire préoptique inhibe l'hypothalamus postérieur qui, non seulement, est impliqué dans l'éveil, mais aussi a une action inhibitrice sur les noyaux ponto-bulbaires commandant le sommeil paradoxal. L'aire préoptique désinhibe ces noyaux riches en neurones «*on*».

Cette induction relève d'enchaînements «en cascade» survenant pendant le nycthémère et plus précisément pendant sa sous-organisation ultradienne. Les horloges biologiques (noyau suprachiasmatique et épiphyse) déclenchent, ou facilitent, l'activité des structures sous-tendant l'éveil puis les dépriment au profit d'autres pour le sommeil lent. L'enclenchement du sommeil paradoxal a son propre système exécutif, opérant pendant le sommeil lent. De surcroît, le jeu subtil des neurones «*on*» et «*off*» est modulé par l'accumulation de divers neuropeptides (VIP, CLIP, GH, somatostatine). Cet ensemble de facteurs neurohormonaux, permissifs et cumulatifs, libère, en temps utile, les neurones opérants.

Si le rôle des grands systèmes de neurotransmetteurs est bien défini, il demeure des interrogations sur les relations entre sommeil et sécrétions neurohormonales. Le «mythe» d'ailleurs de substances «endormantes» est ancien. Pieron, en 1913, émet l'hypothèse d'«hypnotoxines» accumulées le jour qui, à quantité suffisante, déclenchent le sommeil. Ce concept est, pour partie, repris avec le *delta sleep inducing factor*, peptide qui induirait de façon cyclique le sommeil (Monnier, 1977). Il est à rapprocher des autres hypothèses impliquant l'intervention de neuropeptides (VIP, CLIP) après préparation sérotoninergique.

De nombreuses sécrétions hormonales sont modulées par les différentes phases du sommeil. Les sécrétions de prolactine et de TSH augmentent au cours de la nuit; la concentration d'aldostérone est élevée en fin de nuit, et basse en fin de journée; le pic sécrétoire majeur de l'hormone de croissance (GH) se situe après l'endormissement, au cours de la première phase de sommeil lent. En revanche, le profil sécrétoire est peu influencé par le sommeil.

Le *sommeil paradoxal* garde une valeur particulière au sein du cycle veille/sommeil. Sa privation expérimentale chez le chat ou le rat conduit à des constats majeurs. Le chat privé du sommeil paradoxal présente rapidement un comportement de type *hallucinatoire* (Jouvet). L'homme soumis à une telle

privation manifeste surtout des troubles dans les apprentissages en cours. De surcroît, il survient, en fin d'expérience, un *rebond compensateur*. Concernant les bases neuronales de l'*activité onirique*, certains estiment que les décharges des neurones «on» des noyaux du tronc cérébral et leurs corrélats activateurs dans les voies visuelles (PGO) engendrent des images et des émotions connues, de survenue aléatoire et incohérente. En tentant d'en faire une «synthèse surréelle», le cortex créerait le rêve. Une dernière fonction est dédiée au sommeil paradoxal, celle de *programmation génétique* de comportements. Pendant le sommeil paradoxal, les schémas de comportement propres à l'espèce, et à l'individu, seraient répétés «à blanc» dans l'espace neuronal. Histoire de ne pas oublier qui nous sommes!

Physiopathologie et troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents. Ils traduisent une altération de l'organisation nyctémérale ou ultradienne du cycle.

Le *somnambulisme* est un trouble du sommeil au cours duquel une personne jeune se déplace, yeux ouverts, pendant le sommeil à ondes lentes. Il ne s'agit pas de l'expression d'un rêve. L'*énurésie* s'observe chez environ 10% des enfants de plus de deux ans au cours du sommeil à ondes lentes. Sa cause est inconnue. Citons encore les terreurs nocturnes chez l'enfant, les cauchemars.

La *narcolepsie* (ou *maladie de Gelineau*) est une affection génétique autosomique récessive rare. Elle se caractérise par des envies irrépoussables de dormir au cours de la journée avec, parfois, des épisodes d'*atonie musculaire* (*cataplexie*). Dans certains cas, le sujet rapporte des hallucinations. Le sommeil nocturne est perturbé, l'endormissement se fait directement en sommeil paradoxal et, au réveil, peut survenir un état d'inhibition motrice, la «paralysie du sommeil». Cette affection relève d'anomalies des mécanismes du sommeil paradoxal. Très récemment, on a établi des liens possibles entre ces troubles et l'altération d'un système peptidergique nouvellement découvert, le système *hypocrétine/orexine*.

Le *syndrome d'apnée du sommeil (SAS)*. Des apnées surviennent normalement au cours du sommeil paradoxal (moins de 5 par heure de sommeil, et d'une durée de 10 à 20 secondes). Dans le SAS, leur fréquence et leur durée augmentent et entraînent des perturbations du sommeil (multiplication des éveils nocturnes, diminution du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal). Les apnées multiples et/ou prolongées instaurent une hypoxie sévère, qui rejaillit à la fois sur la vigilance diurne et les fonctions cognitives. Ce syndrome, très répandu, s'accroît avec l'âge et la surcharge pondérale.

En fait, le symptôme le plus fréquent est l'*insomnie*. Environ 15% des adultes s'en plaignent. Impression subjective de ne pas dormir, ou de ne pas avoir dormi suffisamment, elle n'est pas toujours confirmée par la polysomnographie. Les «insomniaques» dorment plus qu'ils ne le pensent. La plainte insomniaque est souvent concomitante à l'anxiété, au stress ou aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC). L'insomnie est un symptôme majeur des dépressions endogènes.

Retour au début

FONCTIONS CÉRÉBRALES SUPÉRIEURES

Anatomie fonctionnelle du cortex cérébral

Le cortex cérébral (ou écorce) forme la «substance grise» qui entoure chaque hémisphère (*pallium*: «manteau»). C'est une structure constituée de couches de cellules nerveuses. Le cortex chez les mammifères supérieurs, et donc chez l'homme, est *plissé*, ce qui entraîne, à la surface du cerveau, la formation de circonvolutions séparées par des sillons ou scissures. La plicature du cortex augmente considérablement sa surface, environ $2\,200\text{ cm}^2$ chez l'homme, pour les deux hémisphères. L'épaisseur est variable, de 1,3 à 4,5 mm selon les régions. Il contient un nombre colossal de neurones (10^9 à 10^{10}) et un nombre encore plus considérable de cellules gliales.

Chez l'homme, le cortex appartient à quatre grands lobes: frontal, pariétal, occipital et temporal, avec des subdivisions supplémentaires (Fig. 2.52). Les cortex cingulaire et olfactif représentent un cas à part. Du point de vue phylogénétique, le cortex cérébral est une acquisition récente, caractéristique du cerveau des mammifères. Parmi ceux-ci, on observe une évolution tout à fait spectaculaire de la surface corticale. La structure fondamentale du cortex évolue peu des mammifères inférieurs à l'homme et la densité cellulaire reste la même. La différence revient à l'étendue du cortex qui, chez l'homme, devient considérable. Ce développement a entraîné des plicatures, ces plis sont apparus chez les carnivores (chat, chien, etc.) alors que les rongeurs ont un cortex lisse. L'accroissement des différentes régions corticales s'est fait à un rythme différent. Le trait frappant chez l'homme est l'augmentation des lobes pariétal et frontal et plus précisément du cortex préfrontal. Cette partie du cortex est pratiquement inexistante chez les rongeurs et demeure d'étendue modeste même chez les singes supérieurs. Le développement du cortex préfrontal, ainsi que des représentations corticales, motrice et somesthésique, de la main et de la face, sont des caractéristiques fondamentales du cortex humain expliquant, au moins en partie, le développement de nos capacités gestuelles, linguistiques et intellectuelles.

Le cortex cérébral, constitué de plusieurs couches cellulaires, a une structure laminaire. On distingue en général six couches, la couche I étant la plus superficielle et la couche VI la plus profonde (Fig. 2.53). Chaque couche se différencie par la densité relative des différents types cellulaires qui la composent. La couche I est pratiquement acellulaire et contient surtout des arborisations dendritiques de cellules situées plus profondément. La couche IV, encore appelée *couche granulaire*, contient des neurones de petite taille de type «étoilé» (grains ou neurones non pyramidaux). La couche V contient une forte densité de grosses cellules pyramidales. Chaque couche reçoit un contingent d'afférences et envoie un contingent d'efférences. Les afférences provenant d'autres parties du cortex (afférences cortico-corticales) se terminent dans les couches II et III. Les cellules pyramidales de la couche V donnent naissance aux fibres corticospinales.

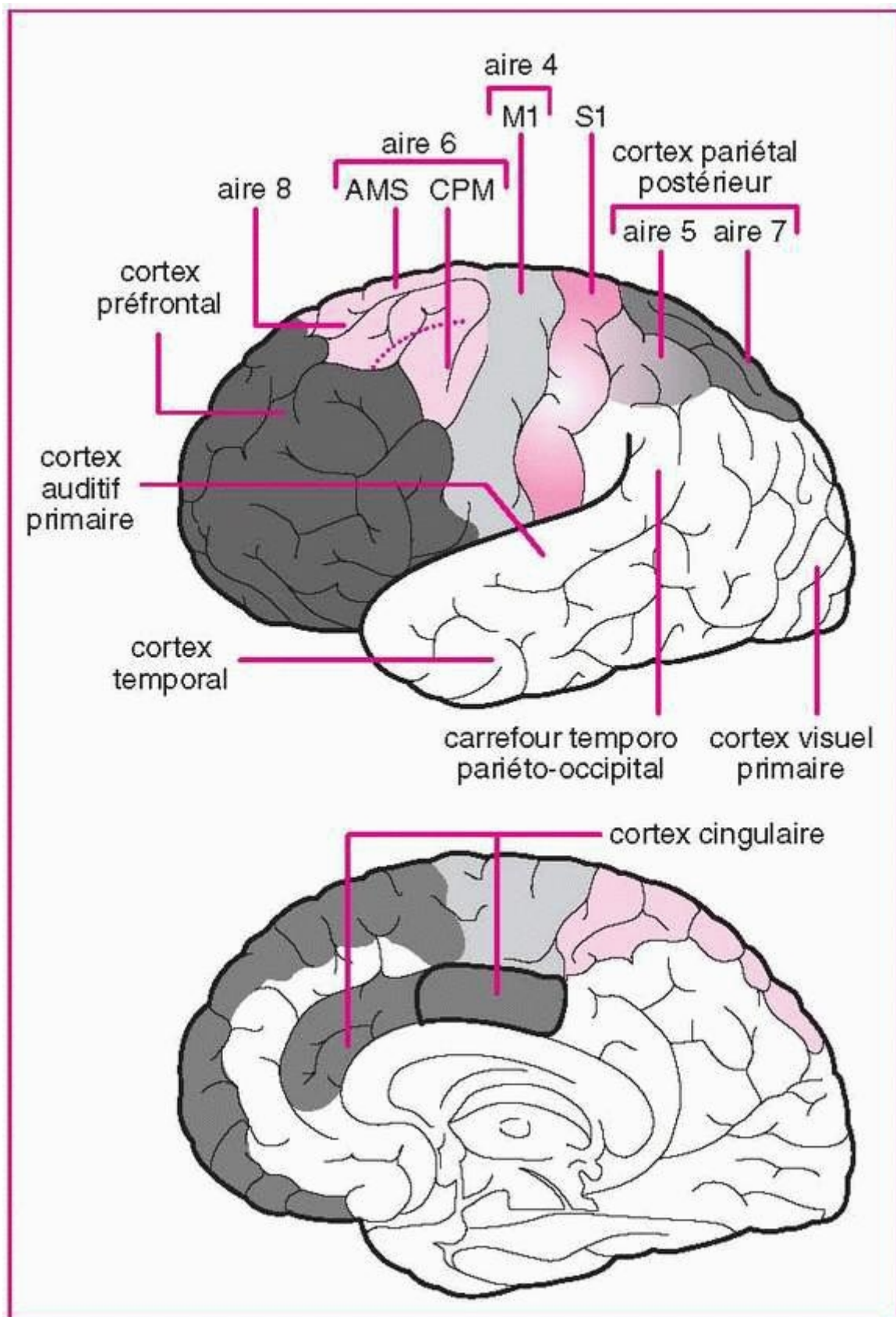


Figure 2.52 Principales subdivisions du cortex cérébral.

AMS: aire motrice supplémentaire

CPM: cortex prémoteur (aire 6)

M₁: cortex moteur primaire (aire 4)

S₁: cortex somesthésique primaire (aires 3, 1, 2)

L'aire 24 correspond au cortex cingulaire (cingulum) *intérieur*.

La plus grande part du cortex cérébral possède cette organisation en six couches et forme le *néocortex (néopallium)* ou *isocortex*. Il existe cependant un autre type de cortex, d'étendue plus limitée et d'origine phylogénétique plus ancienne, l'*allocortex*, doté d'une structure en trois couches. L'*allocortex* est lui-même divisé en *archipallium* (gyrus denté, corne d'Ammon - ou hippocampe - et subiculum) et *paléopallium* (région prépiriforme, péri-amygdalienne, cortex antorhinal).

En fonction de l'aspect des couches, lié à la densité relative des différents types cellulaires, les neuro-anatomistes ont proposé des subdivisions du cortex en aires. Ce travail constitue *l'analyse cytoarchitectonique*. La subdivision la plus employée est celle de Brodmann, publiée en 1909, mais qui reste d'actualité. Brodmann définit une cinquantaine d'aires corticales. L'intérêt de cette classification réside dans le recouvrement relatif entre la localisation et la fonction de ces aires. Ainsi, le cortex occipital, classé *aire 17* par Brodmann, est le cortex visuel primaire défini par des critères physiologiques; l'*aire 4* est le cortex moteur primaire, etc. La correspondance n'est toutefois pas parfaite et de nombreuses aires ne correspondent pas à une fonction précise.

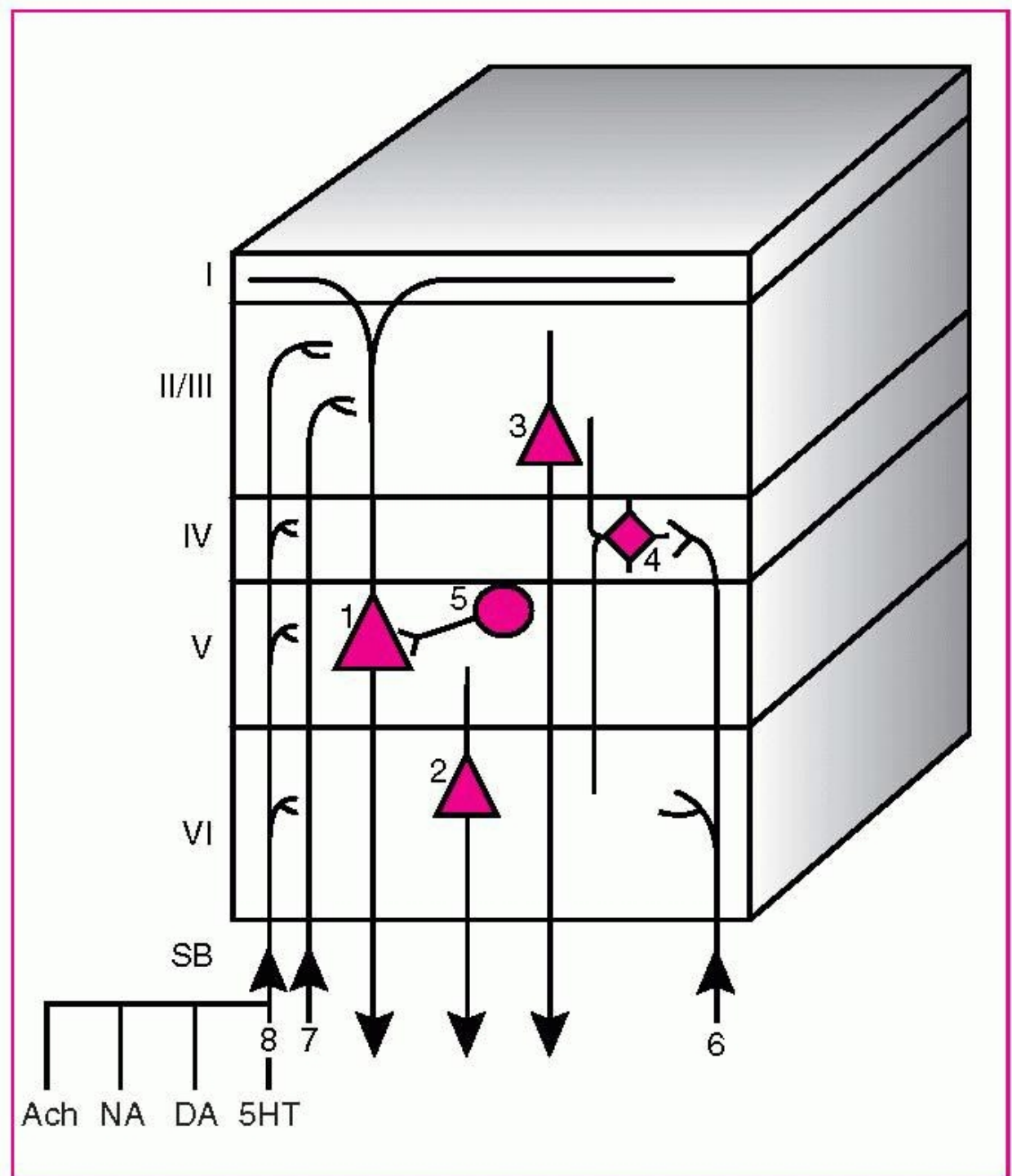


Figure 2.53 Schéma de l'organisation du cortex cérébral. Le cortex cérébral est une structure laminaire à 6 couches (numérotées de I à VI de la surface vers la profondeur, SB: substance blanche). Il existe des cellules pyramidales (1, 2, 3) en particulier dans les couches II, III, V et VI, et des cellules granulaires ou étoilées dans la couche IV (4). Le cortex contient de nombreux interneurones (5). Il reçoit des afférences d'origine thalamique (6), corticale (7), et de plusieurs systèmes méso-corticaux de projection diffuse (noradrénergique, dopaminergique, sérotoninergique, cholinergique, etc.) (8). Les neurones pyramidaux projettent eux-mêmes sur d'autres structures corticales ou sous-corticales.

Mais les critères cytoarchitectoniques, fondés sur l'importance relative des différentes couches, autorisent au plan fonctionnel une distinction plus importante. Celle-ci détermine un cortex possédant une couche IV riche en cellules étoilées (ou grains), dit *cortex granulaire* (cas des cortex sensoriels primaires) et un cortex sans couche IV, dit *cortex agranulaire* (cas du cortex moteur, qui possède une couche V *pyramidale*). En revanche, le cortex qui se situe en dehors des cortex primaires et qui possède une structure à six couches caractéristiques est appelé *cortex homotypique*, par opposition aux cortex primaires qui sont *hétérotypiques*.

Les différentes parties du cortex sont reliées entre elles par des fibres cortico-corticales. Ces fibres sont soit des *fibres d'association* entre des aires corticales appartenant au même hémisphère, ou des *fibres commissurales* assurant des connexions entre les deux hémisphères, par l'intermédiaire du corps calleux. Le nombre de fibres interhémisphériques est considérable (200 millions chez l'homme). Elles jouent un rôle essentiel dans la coordination physiologique des deux hémisphères, dont les fonctions sont différentes. Chaque partie du cortex reçoit et envoie des fibres d'association et des fibres commissurales. Ces connexions sont superposées aux connexions avec les structures sous-corticales.

On distingue, donc, deux grands types de neurones corticaux: les *neurones pyramidaux* (qui en coupe ont une forme triangulaire) et les neurones *non pyramidaux* ou «étoilés» (ou «grains»). Les neurones pyramidaux ont un axone qui quitte le cortex; ils sont dits «de projection». Cette projection se fait vers d'autres parties du cortex ou vers des structures sous-corticales. Les neurones étoilés n'ont pas de connexion en dehors du cortex, ils ont des connexions purement locales: ce sont des *interneurones*.

Dans les couches II et III, les neurones pyramidaux reçoivent et envoient des connexions corticocorticales. Ces deux couches sont essentielles dans les communications entre les différentes parties du cortex. La couche IV reçoit les informations spécifiques en provenance du thalamus, par les fibres thalamocorticales. À partir de la couche IV, l'information est distribuée aux autres couches corticales. Le thalamus envoie également des informations non spécifiques, par exemple à partir du noyau ventromédian, qui se terminent dans les couches I et II. La couche V contient de grosses cellules pyramidales qui projettent vers des structures sous-corticales: noyaux gris centraux, tronc cérébral, moelle épinière, etc. Les neurones de la couche VI, essentiellement des neurones pyramidaux, envoient des projections vers le thalamus. Ces projections sont très denses.

Il existe donc une *relation bidirectionnelle* importante entre le thalamus (qui projette vers la couche IV) et le cortex (qui projette en retour vers le thalamus à partir de la couche VI). Ces connexions permettent de comprendre comment l'information est traitée dans le cortex cérébral. On admet que l'information est traitée au sein d'ensembles fonctionnels disposés verticalement: les *colonnes*. Cette organisation perpendiculaire à l'organisation laminaire a été démontrée, par des méthodes électrophysiologiques, dans plusieurs néocortex primaires comme le cortex so-mesthésique, le cortex visuel ou le cortex moteur. Elle

repose sur plusieurs structures: les afférences thalamocorticales et les dendrites apicaux des cellules pyramidales. Les dendrites apicaux reçoivent des afférences d'origine sous-corticale et s'articulent avec des interneurons corticaux. La plupart de ces synapses sont *excitatrices*. Les dendrites basaux des neurones pyramidaux reçoivent plutôt des synapses *inhibitrices*.

Les cellules étoilées sont soit excitatrices soit inhibitrices vis-à-vis des cellules pyramidales voisines. Les axones des cellules excitatrices ont une direction perpendiculaire à la surface alors que les axones des cellules inhibitrices sont horizontaux. Parfois, les synapses inhibitrices forment des structures particulières «en panier» autour de la partie basale et du segment initial de l'axone des cellules pyramidales.

Les neurotransmetteurs libérés au niveau des synapses du cortex cérébral sont assez bien connus. On les groupe en trois catégories: systèmes afférents, efférents et intrinsèques.

Systèmes afférents

Ce sont surtout les *afférences d'origine thalamique*; elles contiennent comme neurotransmetteurs des *amino-acides excitateurs* (glutamate, aspartate) (Fig. 2.32B). Le cortex reçoit également des afférences d'origine extrathalamique, en particulier des afférences provenant du locus coeruleus (noradrénergiques), des noyaux du raphé (sérotoninergiques), du noyau basal de Meynert (cholinergiques) et, pour les parties antérieures du cortex formant les systèmes mésocortical et mésolimbique, de *la pars compacta* de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale (dopaminergiques) (Fig. 2.16). Il existe des afférences moins bien identifiées contenant d'autres neurotransmetteurs (histamine, substance P, etc.).

Systèmes efférents

Les efférences du cortex sont les axones des cellules pyramidales; ils contiennent des *amino-acides excitateurs* (glutamate, aspartate). Le cortex exerce une action purement excitatrice sur ces cibles.

Systèmes intrinsèques

Ce sont les neurotransmetteurs contenus dans les cellules non pyramidales (étoilées ou grains). Beaucoup des cellules non pyramidales sont des cellules inhibitrices et renferment un amino-acide, l'*acide gamma-aminobutyrique* ou GABA. Les interneurons GABAergiques sont nombreux et ubiquitaires dans le cortex. Ils ont la particularité de contenir, outre le GABA, des neuropeptides. Il s'agit d'un exemple bien documenté de *colocalisation* entre plusieurs neurotransmetteurs. Dans les interneurons corticaux, le GABA peut être colocalisé avec la cholécystokinine, le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), la somatostatine, les enképhalines, etc. Alors que la fonction du GABA est clairement inhibitrice, celle des neuropeptides est surtout modulatrice.

Fonctions et différents types de cortex

Cortex primaires

Les cortex primaires sont les parties du néocortex qui reçoivent directement une information sensorielle provenant de la périphérie (somesthésie, vision, audition) ou qui envoient directement une commande vers la périphérie (cortex moteur). Le cortex primaire s'oppose à des secteurs corticaux dépourvus de ces propriétés (cortex secondaires, cortex associatifs). Les cortex moteur, somesthésique et visuel primaires sont décrits dans des paragraphes propres.

Les cortex primaires ne représentent qu'une faible part de la surface corticale. L'essentiel de la surface, chez l'homme, est occupée par les cortex secondaires et surtout par les cortex associatifs.

Cortex secondaires

L'appellation de cortex secondaire est surtout réservée au *cortex moteur secondaire* (MII) et au *cortex somesthésique secondaire* (SII). Le cortex MII ou aire motrice supplémentaire (AMS) est situé à la face interne du lobe frontal. Il a une fonction motrice différente de celle du cortex MI. Le seuil efficace de stimulation électrique y est beaucoup plus élevé et les mouvements induits sont bilatéraux et axiaux (sortes de programmes). L'organisation topographique de l'AMS est pauvre mais garde un aspect somatotopique d'orientation rostro-caudale.

L'aire SII, de taille plus réduite que l'aire SI, est située en bas et en arrière de celle-ci sur la berge supérieure de la vallée sylvienne. Comme dans l'AMS, l'organisation topographique (somatotopique) du cortex SII est peu précise. La tête est représentée en avant, le membre supérieur au milieu, le membre inférieur en arrière. Les champs récepteurs des neurones du cortex SII sont différents de ceux du cortex SI de plus grande taille. Si la fonction de SII reste assez mal connue, l'AMS se voit attribuer un rôle majeur dans l'édification centrale des programmes moteurs finalisés. Il est à noter que la stimulation tant de l'AMS que de SII provoque *des réponses bilatérales*.

Aires sensorielles associatives

Les aires sensorielles associatives sont des zones corticales qui entourent les zones sensorielles primaires. Ces zones associatives ne reçoivent pas directement d'information sensorielle en provenance des noyaux thalamiques spécifiques. L'information leur parvient indirectement après un relais dans le cortex primaire correspondant; elle émane aussi de noyaux thalamiques non spécifiques. Les aires associatives reçoivent des afférences corticocorticales provenant de régions autres que leur cortex primaire. La fonction des cortex associatifs sensoriels est probablement d'assurer un degré élaboré de traitement des messages afférents. Le cortex moteur possède aussi une «sorte» de cortex associatif, dit *cortex prémoteur* (aire 6).

La destruction des aires sensorielles associatives entraîne des perturbations dans les «aspects cognitifs» des signaux sensoriels (*agnosies associatives*). Ainsi, la lésion du cortex auditif associatif, du côté de l'hémisphère dominant, perturbe la compréhension de signaux auditifs complexes comme le langage, alors que la perception auditive élémentaire est normale. De même, des lésions des aires visuelles associatives (aires 18 et 19 de Brodmann) n'entraînent pas de cécité

mais gênent ou empêchent l'interprétation des signaux visuels. Il peut en résulter une incapacité à reconnaître les objets ou les couleurs (*agnosie*) ou les mots (*alexie*).

Le cortex visuel primaire de l'aire 17 (aire striée ou V1) n'est pas le seul cortex concerné par le traitement de l'information visuelle. En fait, de larges régions du cortex temporo-pariéto-occipital sont impliquées: l'aire 18 (périsriée ou V2), l'aire 19 (aires préstriées V3 et V4) vers les lobes temporaux et pariétaux. Les neurones de V2 répondent préférentiellement aux contours et aux contrastes, présentés selon une orientation particulière. Les neurones de V3 et des régions du sulcus temporal supérieur sont sensibles aux stimuli en mouvement. En revanche, les neurones de V4 sont activés par des stimulations colorées (Tab. 2.5 et 2.6) (voir aussi «Cortex visuel»).

Les aires somesthésiques associatives sont situées en arrière de SI et sont constituées surtout des aires 5 et 7 de Brodmann. La stimulation de ces régions entraîne des sensations somesthésiques complexes (impression de sentir certaines formes ou certains objets). L'ablation du cortex somesthésique associatif entraîne la perte de la capacité à reconnaître les objets et les formes complexes par la palpation (*astéréognosie*). Lorsque les lésions sont étendues, il existe aussi une tendance à ne percevoir qu'une moitié de l'espace, et même une moitié du corps: ces sujets manifestent une «négligence» d'un hémispace et d'un hémicorps et sont incapables de percevoir leur propre maladie (*anosognosie*). Dans les atteintes larges chez le droitier du carrefour pariéto-temporo-occipital droit (aires 39, 40), le sujet ne peut reconnaître son propre hémicorps (*hémiasomatognosie* ou *hémianosodiaphorie* d'Anton-Babinski). À ce niveau s'édifie le *schéma corporel* (Head, P. Marie).

Cortex associatifs visuels et pariétaux: localisation, compréhension et action

L'apport combiné d'enregistrements électrophysiologiques, de lésions expérimentales chez l'animal et de constats neuropsychologiques chez le patient débouche sur l'approfondissement des mécanismes qui sous-tendent 1) la reconnaissance d'un objet dans l'environnement: «où est-il et qu'est-ce que c'est? (*where and what*)», 2) la stratégie de l'action dans l'espace.

<i>Aires corticales</i>	<i>Nature du stimulus</i>	<i>Troubles neurologiques</i>
V ₁ (17)	informations	<i>cécité corticale</i>
V ₂ (18)	visuelles initiales	«vue aveugle»
V ₃ (19)	mouvement	<i>akinétopsie</i>
V ₄	couleur	<i>achromatopsie</i>
V ₅ (MT)	formes en mouvement, direction et vitesse	
Cortex pariétal	stimulation excentrée	«Where» <i>ataxie optique</i>

postérieur (5 et 7)	«neurones de fixation et de poursuite» fonction ipsilatérale		
Cortex supra et inféro-temporal	orientation d'un objet tridimensionnel formes générale, visage, etc. «neurones gnosiques» fonctions bilatérales (corps calleux)	«What»	agnosie de perception prosopagnosie

Où et quoi?

Certains neurones du cortex pariétal postérieur (aire 7) augmentent leur activité avec la survenue d'un stimulus à position excentrée dans le champ visuel. Ces cellules détectent l'apparition d'un objet nouveau dans l'environnement; elles le «fixent» ou le «suivent» (*fixation and tracking neurons*).

Dans le cortex temporal inférieur, des neurones modifient leur fréquence de décharge selon la forme générale de l'objet. C'est l'aspect complexe et élaboré de la forme qui est agent stimulateur (fruit, face palmaire ou dorsale de la main, visage, etc.) (Fig. 2.54). Ces neurones sont insensibles à des présentations élémentaires (traits, formes géométriques). On les appelle «gnosiques» (Desimone, Barlow).

Les résultats obtenus après lésions renforcent ces données. Celles du cortex pariétal postérieur perturbent les tâches impliquant des repères spatiaux, celles du cortex inféro-temporal, les tâches sur la discrimination d'objets (cylindre, cube, etc.). Enfin les troubles observés chez des patients après atteinte de ces régions (vasculaire, traumatique, intoxication à l'oxyde de carbone) sont superposables: *ataxie optique* pour le cortex pariétal (inaptitude à agir selon une orientation spatiale) et, pour le cortex inféro-temporal, *agnosie* sur l'objet mais capacité à exécuter une action orientée.

Ces ensembles neuronaux contribuent, à la sortie des aires striées, à identifier la localisation (*where*) et la reconnaissance (*what*) des objets. L'information hautement analysée (formes, composants élémentaires, couleur, mouvement) par les aires V₁, V₂, V₃, V₄ subit un traitement plus sophistiqué par V₅ (MT) au plan des «formes en mouvement» (Fig. 2.55) et atteint, par les faisceaux longitudinaux supérieur (cortex pariétal) et inférieur (cortex temporal).

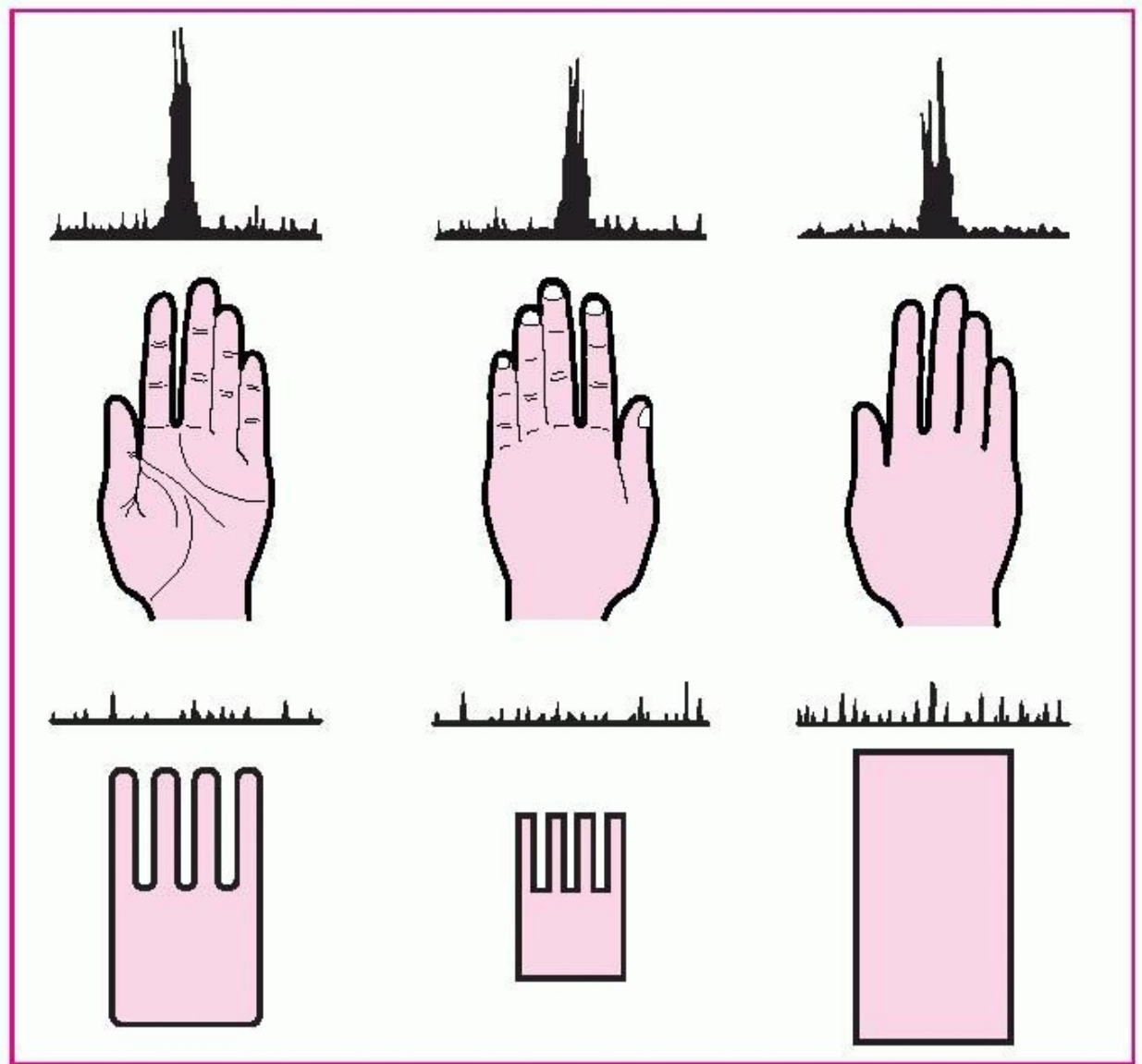


Figure 2.54 *Activité d'un neurone du cortex inférotemporal exprimée par un histogramme de fréquence de décharge. Celle-ci augmente lors de la présentation de forme complexe. Faces palmaire ou dorsale de la main. Bas: par contre, il est «insensible» à la présentation de forme géométrique simple.*

La mise en œuvre parallèle de ces deux secteurs fait émerger la perception spatiale et «gnosique» d'un objet statique ou dynamique. L'altération de l'un ou l'autre induit une dissociation dans ce processus. Si le mécanisme du «ou» est ipsilatéral (cortex visuel-cortex pariétal) celui du «quoi» fait intervenir, via le corps calleux, les deux hémisphères (Ungerleider et Mishkin). Chez l'homme, des lésions, le plus souvent bilatérales, du cortex occipitotemporal, entraînent une *agnosie des visages (prosopagnosie)*. Ce tableau, assez rare, renvoie à une hypothèse où les cellules dites gnosiques agiraient grâce à des «ensembles codants».

Ces «neurones des visages» enregistrés dans les régions inférieure et supérieure du cortex temporel seraient au «faîte» d'une chaîne neuronale de traitement de données fragmentaires (forme et traits faciaux). Ils en permettraient l'expression

simultanée et seraient affectés d'un index mnésique (*«visage de grand-mère»*). Rien n'empêche, cependant, qu'un tel mécanisme ne soit valable aussi pour la reconnaissance d'une *«volkswagen jaune»*.

Stratégie de l'action dans l'espace

Le cortex pariétal postérieur possède, dans l'aire 5, des neurones pour la projection et la manipulation dans l'espace extrapersonnel. Beaucoup modifient leur activité en saisissant un objet motivant (*reaching and grasping neurons*). Certains, même, déchargent dès lors qu'un tiers attrape l'objet dans le champ visuel du singe (neurones «miroir», Rizzolatti). Mais l'aire 5 est reliée au cortex frontal (faisceaux pariéto-frontaux), en particulier, avec l'AMS. Et un ensemble fonctionnel se forme avec sa partie toute antérieure: l'aire pré-AMS. Dans celle-ci, les neurones présentent des changements d'activités si l'objet est accessible (*reachable*), quelle que soit sa localisation.

Cet ensemble sensori-moteur intervient dans les tâches à composante spatiale, qu'elles concernent le sujet *acteur* ou *observateur*. Tout se passe comme si l'analyse se faisait à partir d'un *objet désiré et accessible*, autant par le sujet que pour autrui.

Un tel traitement nécessite l'intervention de «boucles de réentrances», liant, de façon dynamique, l'appareil neuronal pariéto-frontal et l'espace où se situent objet désiré et autrui. La connotation motivationnelle est apportée par le cingulum antérieur (aire 24), très connecté à l'aire pré-AMS.

Cortex associatifs et cartes neuronales

Contrairement à ce que l'on a cru, les cortex sensoriels associatifs ne sont pas des zones de convergence multisensorielle. Les aires corticales où cette convergence existe réellement sont très limitées. Leurs cartes neuronales sont simples. En revanche, les trois «grands» cortex sensoriels associatifs (somesthésique, visuel, auditif) contiennent, comme les cortex primaires, des «cartes neuronales multiples» de l'espace visuel, des fréquences de sons ou de la surface corporelle. Il existe au moins 9 cartes visuelles, 7 somesthésiques et 4 auditives. Cette véritable «mosaïque» de cartes ne correspond que partiellement aux subdivisions cytoarchitectoniques de Brodmann. Les connexions entre les différentes parties des cortex associatifs se font entre régions représentant la même zone de l'espace ou de la surface du corps. Ces connexions sont bidirectionnelles. Elles autorisent les phénomènes de «réentrances», qui, en retour, ne cessent de les complexifier et enrichir (Edelman).

Les aires sensorielles associatives ne se contentent pas de traiter l'information afférente, elles sont, au travers de leurs connexions corticocorticales, directement impliquées dans de multiples «tâches sensorimotrices», telles celles qui associent les cortex moteur et visuel ou les cortex moteur et somesthésique.

Cortex préfrontal élargi: haut lieu de convergence

Le cortex préfrontal (aires 9, 10, 11, 24, 25, 32, 33, 45, 46, 47 de Brodmann) est situé en avant du cortex moteur et du cortex prémoteur. Il constitue l'essentiel

du pôle antérieur du lobe frontal de part et d'autre du sillon principal et en avant du sillon arqué. Cette partie du cortex possède une extension considérable chez l'homme, étendue qui va de pair avec le développement des capacités intellectuelles. Certains n'ont pas hésité à y placer le «siège» des fonctions dites supérieures. La réalité est plus complexe. En fait, les fonctions du pôle antérieur du lobe frontal sont «subtiles» et la lésion de cette région provoque, en apparence, peu de déficits. Il est nécessaire pour les évaluer de faire appel à des méthodes neuropsychologiques sophistiquées couplées à l'imagerie dynamique cérébrale (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ou IRM et caméra à positons ou PET-scan).

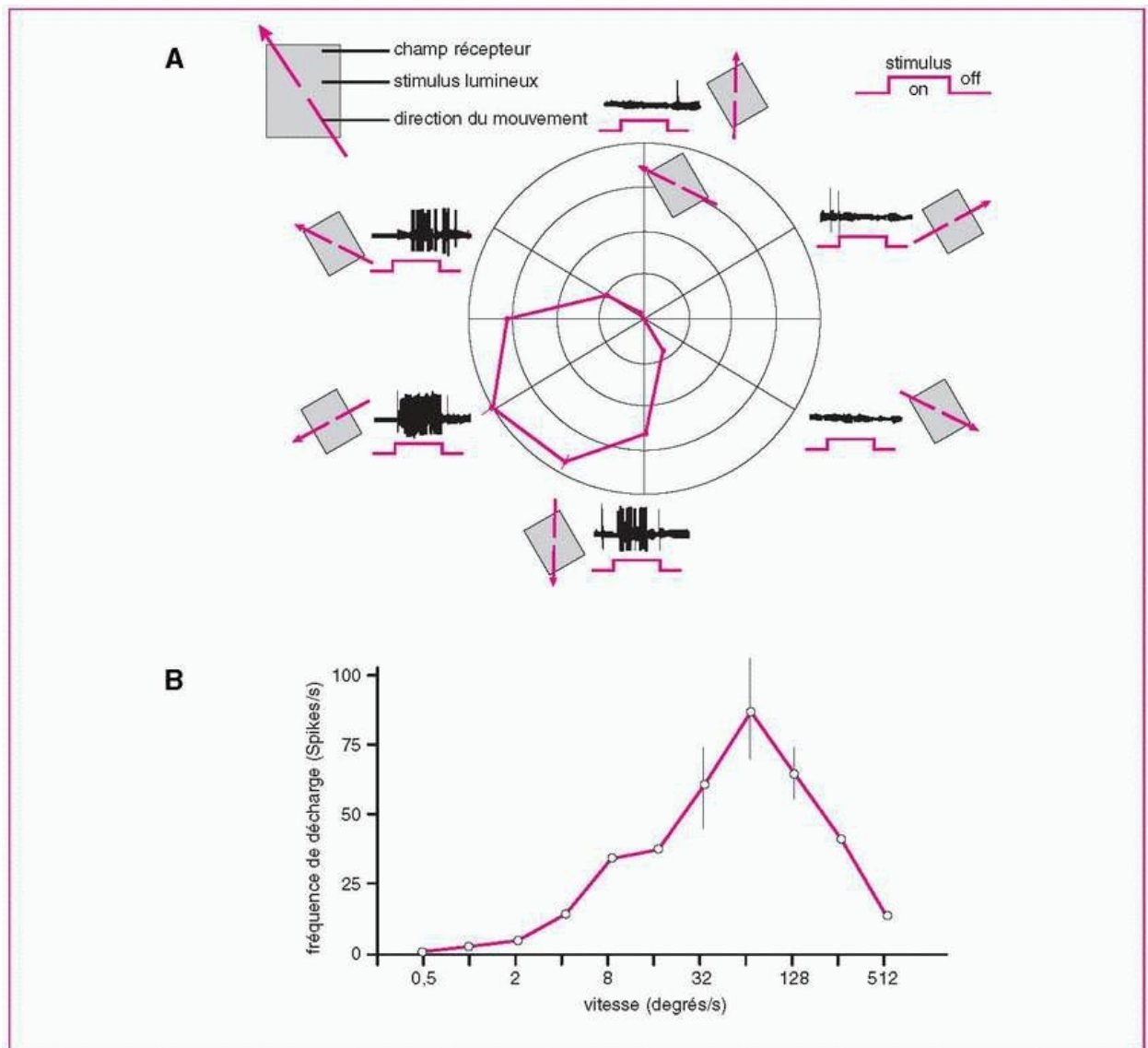


Figure 2.55 *Activité d'un neurone du cortex visuel associatif V5 ou MT. A. Cette cellule augmente sa fréquence de décharge pour un stimulus présenté selon une orientation donnée. B. De façon concomitante, elle est sensible à une vitesse de déplacement précise du stimulus.*

Un patient avec une lésion des aires préfrontales est toujours capable de réaliser des opérations simples et son langage est intact. Cependant, il est gêné pour effectuer des opérations intellectuelles nécessitant des séquences

organisées d'opérations mentales. De même, des difficultés s'observent dans la réalisation de *séquences motrices* complexes. Dans les opérations motrices ou intellectuelles, un sujet «préfrontal» exprime une tendance marquée à la persévération; il est incapable à passer rapidement d'une opération mentale ou motrice à une autre. Il existe, aussi, un trouble de l'attention avec difficulté à se concentrer, et à planifier les séquences d'opérations mentales. On évoque, même, un trouble de l'idéation, mais un tel déficit est difficile à mettre en évidence, voire à définir expérimentalement. Les patients porteurs de lésions préfrontales présentent des modifications comportementales avec une perte des «inhibitions sociales», celles qui contrôlent l'activité sexuelle, alimentaire et sphinctérienne. Ils ont des troubles de l'humeur à type d'euphorie et d'excitation ou au contraire d'indifférence et de dépression (*moria*).

Dans l'histoire des neurosciences cognitives, il y a le cas célèbre de *Phineas Gage*. Constructeur de voies ferrées en 1848, il est atteint par une barre à mine qui lui transfixie le crâne depuis la région orbitaire jusqu'à la convexité de l'os frontal. Il échappe à la mort, mais il présente, par la suite, des modifications tant des *fonctions cognitives* que des *comportements émotionnels* dramatiques. Il devient *distract*, *changeant*, mais *persévérant* dans l'erreur. Il entreprend simultanément plusieurs tâches qui sont généralement sans but précis. Lui, contremaître modèle, abandonne souvent ce qu'il commence comme par désintérêt. Il perd, par ailleurs, autocritique et maîtrise de soi, cela le conduisant à des comportements *désinhibés* à l'égard des femmes, appuyés par des propos grossiers et des écarts gestuels (Harlow).

Ces données cliniques furent corroborées par de nombreuses autres observations et surtout par des vérifications anatomiques post-mortem (Damasio). De plus, la réalisation de modèles expérimentaux chez le primate subhumain a confirmé le rôle du CPF dans divers secteurs du fonctionnement psychique (Fig. 2.56).

La *lésion du cortex préfrontal dorsolatéral* (aire 46) induit un état original avec perte d'attention, distractivité, altération de la mémoire «représentationnelle», incapacité à planifier dans les tâches avec délai. L'animal constamment distract, inapte à retenir les indices qui jalonnent l'exécution du plan, surtout pendant l'intervalle du délai, est asservi au monde extérieur et son attention labile le transforme en «être de l'instant» (*animal of moment*) (Goldman-Rakic). La réponse n'est plus guidée par une représentation internalisée (ou modèle de réalité interne), qui tient l'information «en ligne». À la distractivité s'ajoute la persévération des erreurs.

Mais Damasio distingue, à côté de l'aire 46, trois autres secteurs. Le *cortex cingulaire antérieur* (aires 24, 25, 32, 33) contribue aussi au processus attentionnel. Il a un rôle focalisateur et de mise en harmonie (*tuning*) avec nos pensées. Ce territoire est un carrefour stratégique sensori-moteur. Il reçoit des informations à la fois somatiques, viscérales et du milieu intérieur. Il a une compétence motrice *per se* ou via l'AMS. Jonctionnel entre le système limbique et le néocortex «cognitif», il participe à la genèse de l'attention, des émotions, et de la conscience. La lésion bilatérale du «mur mésial» qu'il forme avec l'AMS crée l'état de *mutisme akinétique*. La juxtaposition de ces fonctions

fait du cingulum antérieur une zone qui rappelle la partie haute du tronc cérébral. Les liens entre ces ensembles neuronaux par les systèmes aminergiques, et surtout *dopaminergiques méso-striato-cortico-limbiques*, confortent la validité de cette remarque.

Le cortex ventromédial est associé au territoire où s'édifie le «vécu» des émotions et son adaptation aux perceptions. La lésion de ce secteur induit une situation d'indifférence voire de jovialité paradoxale, de cynisme ou de perplexité, vis-à-vis de messages ou de contextes à charge émotionnelle forte.

Le cortex orbitofrontal, enfin, est la zone qui réprime les réponses ou les comportements *inappropriés* et libère l'individu de ces pulsions ou besoins immédiats. Cette inhibition haute rend possible le renvoi d'une satisfaction de l'instant pour un avantage projeté sur le long terme. Le comportement désinhibé du patient préfrontal relève de la suppression de ce cortex.

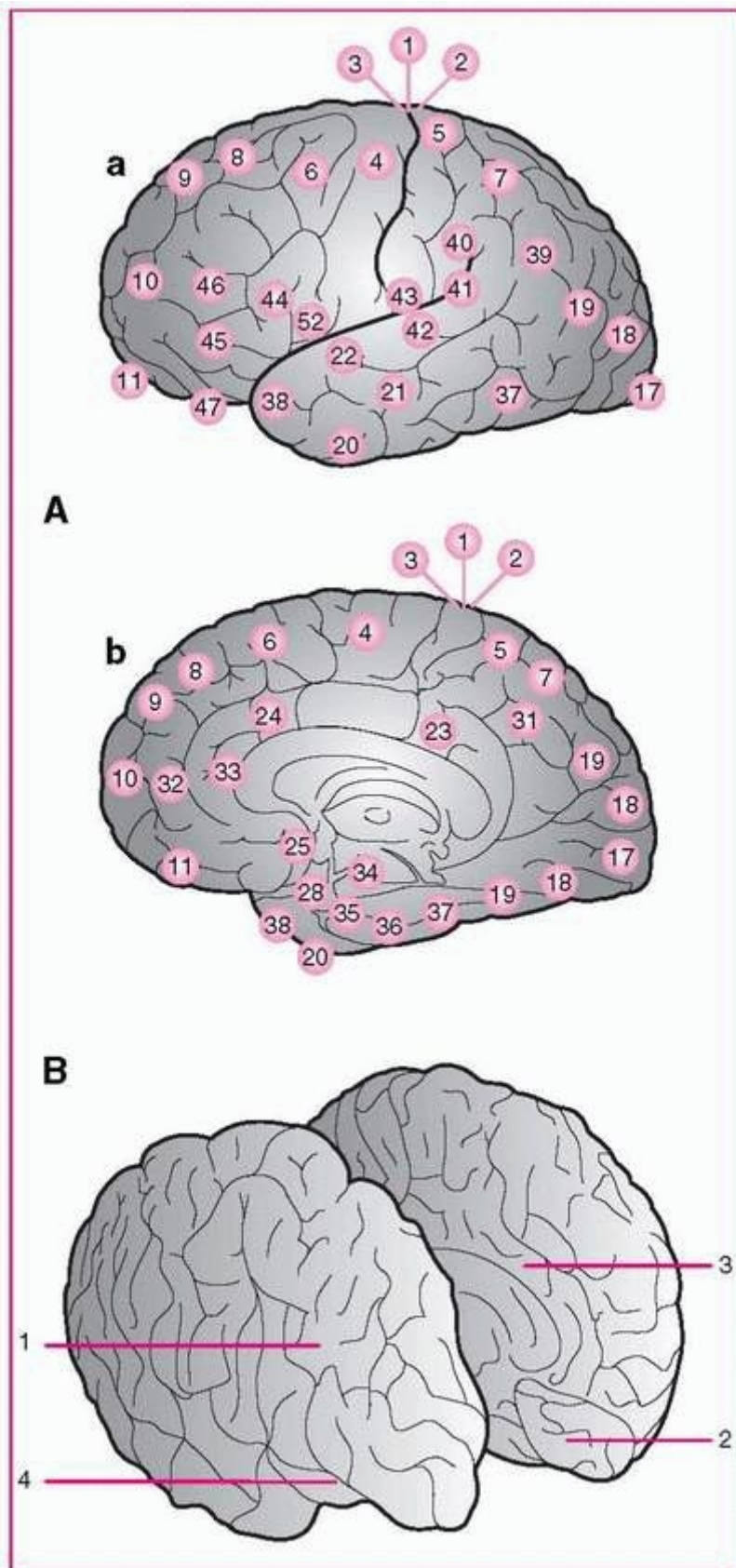


Figure 2.56 A. Localisation des aires de Brodmann sur le cortex cérébral. Face externe (a); face interne (b). Cette classification comprend 52 aires. **B.** Organisation du cortex préfrontal élargi chez l'homme (CPF). (1) cortex dorso-latéral, (2) cortex ventro-médial, (3) cortex cingulaire antérieur, (4) cortex

orbito-frontal.

En définitive, le cas Phineas Gage inclut la plupart des traits du syndrome préfrontal ou *moria* (de *morio*: «bouffon», Jatrowitz) avec distraction, incapacité à planifier, perte de l'autocritique, persévération, indifférence et désinhibition. Cent ans plus tard, à partir du crâne de Gage, la reconstruction tridimensionnelle du trajet de la barre à mine confirme que la transfixion cérébrale lèse «en passant» la quasi-totalité des composantes du CPF (Damasio).

Cortex cérébral et langage

L'étude des perturbations du langage à la suite de lésions cérébrales joue un rôle fondamental dans le progrès des connaissances sur le cortex cérébral et le cerveau en général. Dans la seconde moitié du XIX^e siècle, avec les travaux de P. Broca, la relation entre cerveau et langage est initiée. Les recherches sur les troubles acquis du langage (ou *aphasies*) débouchent sur deux constatations essentielles: 1) le langage est localisé dans certaines zones du cortex, 2) le langage est lié au fonctionnement d'un hémisphère dit *hémisphère majeur* (l'hémisphère gauche chez le droitier).

Dès lors, se font jour des conceptions sur les bases neurobiologiques du langage, une avec sa localisation dans certaines zones du cortex (*localisationnisme*), une autre avec la notion de dominance hémisphérique (Fig. 2.57). Chez 95% des individus, la surface du cortex temporal de l'hémisphère gauche (*planum temporale*) est plus grande. La dominance hémisphérique n'est toutefois pas absolue; chez certaines personnes, l'hémisphère mineur (le droit, en général) contribue aux capacités linguistiques. Chez le gaucher, les fonctions du langage semblent réparties de façon plus équitable entre les deux hémisphères.

Le concept de prédominance hémisphérique n'implique pas que l'hémisphère dit mineur soit «inférieur» à l'hémisphère majeur. Certes, l'hémisphère mineur ne contrôle pas (ou peu) le langage, mais il est spécialisé dans d'autres activités, en particulier les tâches nécessitant des *compétences spatiales* et faisant appel à l'utilisation du schéma corporel (aires 39, 40).

P. Broca est le premier à établir un lien entre *aphasie* et *lésion corticale*. Lors de l'examen d'un patient qui présentait une réduction extrême du langage, il constate post mortem une importante lésion de l'hémisphère gauche centrée sur la 3^e circonvolution frontale. Cette observation l'amène à affirmer que le «siège du langage articulé» est positionné au niveau du cortex frontal de l'hémisphère gauche, du moins chez les droitiers. L'aphasie observée par Broca est d'un type particulier et se caractérise par une réduction du langage spontané voire une quasi-abolition, alors que la compréhension du langage est normale. L'aphasie de Broca est une «aphasie motrice» (anarthrie). La lésion corticale correspondante siège juste en avant de la zone corticale contrôlant les muscles du larynx de la bouche et de la face, muscles nécessaires pour l'articulation des mots (*aire de Broca*). Cependant, l'aphasie de Broca n'est pas due à une paralysie de ces muscles dont le contrôle cortical est bilatéral.

À la suite des observations de P. Broca, Wernicke décrit un type d'aphasie dans

laquelle la compréhension du langage est sévèrement perturbée alors que le langage spontané du patient n'est pas réduit, voire fluent mais anormal. C'est l'*aphasie de Wernicke*. Dans cette aphasie «sensorielle», les lésions siègent dans le lobe temporal, plus précisément dans la partie postérieure de la première circonvolution temporelle, non loin du cortex auditif (*aire de Wernicke*). Dans l'aphasie de Wernicke, le langage spontané est perturbé, le patient utilise des mots anormaux déformés (*paraphasies*) ou nouveaux (*néologismes*). Lorsque les troubles sont sévères, le langage du patient se transforme en un véritable *jargon*.

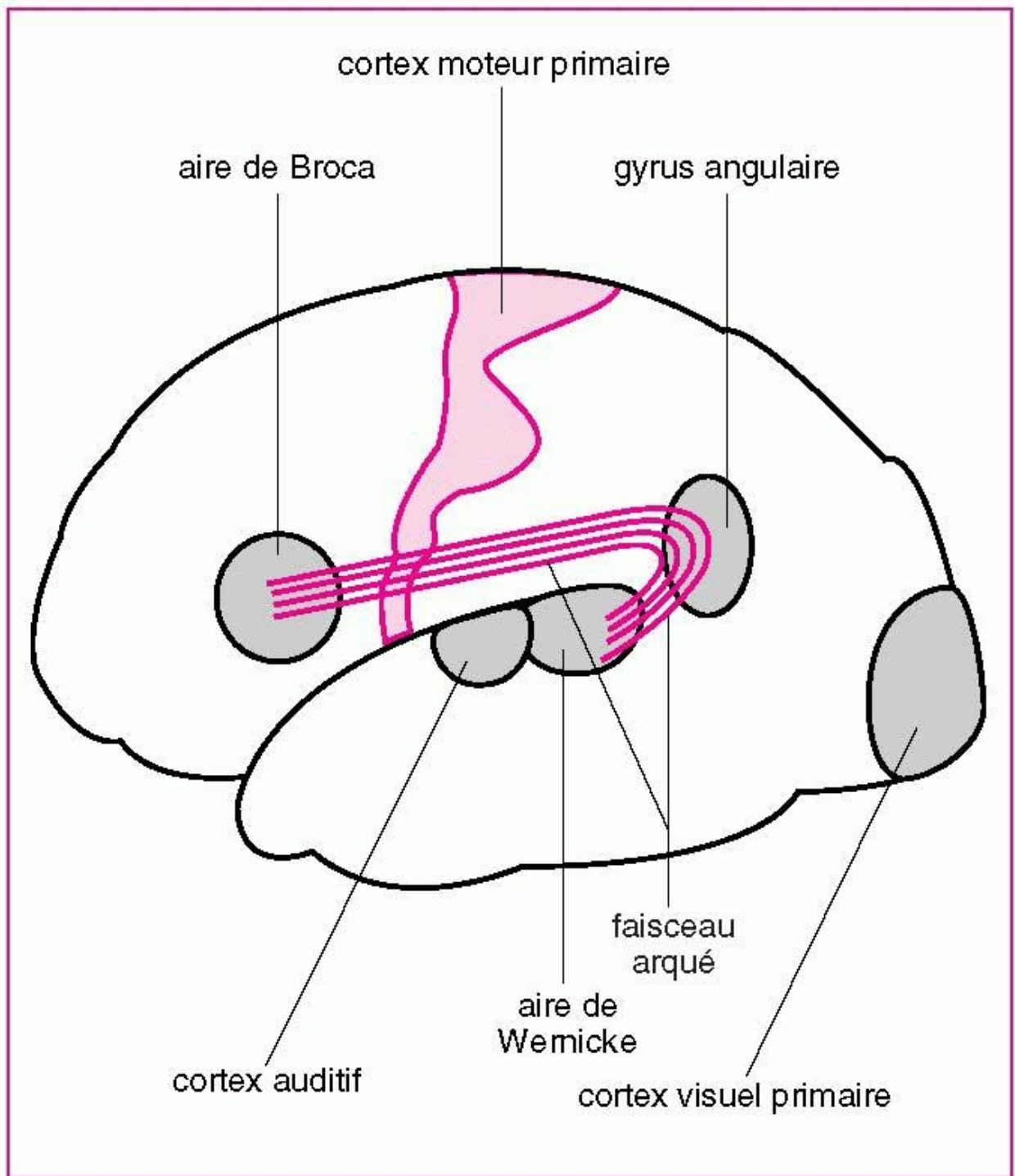


Figure 2.57 Principales régions corticales impliquées dans le langage.

1: aire de Broca

2: aire de Wernicke

3: gyrus angulaire

4: cortex moteur primaire

5: cortex auditif primaire

6: cortex visuel primaire.

Le faisceau d'association entre aires de Broca et de Wernicke (faisceau arqué) est indiqué par des lignes courbes.

Il existe d'autres types d'aphasie: *aphasie globale*, associant les symptômes des aphasies de Broca et de Wernicke; *aphasie de conduction*, proche de l'aphasie sensorielle; *aphasie amnésique*, dans laquelle le patient a essentiellement une difficulté à trouver le mot approprié (manque du mot). Selon la nature de l'aphasie, certains symptômes sont au premier plan: impossibilité de lire (*alexie*), d'écrire (*agraphie*), de calculer (*acalculie*).

Cortex cérébral et organisation du mouvement

L'organisation centrale du mouvement est le fruit d'opérations enchaînées prenant place dans des lieux privilégiés du néocortex. Le cervelet et les noyaux gris centraux agissent en régulateur sur ces processus de planification.

L'analyse de l'activité neuronale, lors de la mise en œuvre de tâches appropriées, permet d'attribuer des fonctions précises à quelques grands secteurs. Dans la planification d'un geste normal, donc relativement complexe, les phases suivantes vont se succéder: attention, préparation et décision exécutoire.

Le temps attentionnel a fait l'objet de nombreuses études récentes. Deux secteurs corticaux expriment des modifications en relation avec cet intervalle temporel: le cortex pariétal postérieur associatif (*aires 5 et 7*) et le cortex préfrontal (*aire 46*), le premier étant lié au second par un faisceau cortical d'association (Fig. 2.52).

Les aires 5 et 7 ont été au centre d'analyses menées par Mountcastle entre 1975 et 1980. Les neurones de ces secteurs, informés aux plans somesthésique (5) et visuel (7) de la situation environnante, modifient leur activité en anticipation de la réalisation gestuelle (*manipulation ou projection dans l'espace extrapersonnel*).

Les neurones du cortex préfrontal, particulièrement ceux localisés dans la région latéro-dorsale (*aire 46*), sont activés dans des tâches visuo-spatiales à exécution différée. En d'autres termes, l'animal doit dans un premier temps «faire attention» à la présentation d'un stimulus visuel puis après un délai (500 ms), exécuter un mouvement (saccade oculaire ou projection du bras) dans l'espace où était localisé le stimulus visuel (Goldman-Rakic). Ces cellules ont une double aptitude codante: attention et mémoire de travail (*holding memory*).

L'ensemble sectoriel composé par le cortex pariétal postérieur et le cortex préfrontal latérodorsal est hautement impliqué dans la phase initiale. En assignant un but à atteindre à un signal externe, l'aire 46 engendre un *processus attentionnel*. Simultanément, au sein du schéma corporel des aires pariétales, s'active l'appareil neuronal qui anticipe le geste adapté au but visé. Attention et anticipation contribuent à l'émergence d'une *intention*.

Le contexte externe, cependant, n'est pas le seul générateur d'attention: l'aire 46 est un carrefour recevant des informations «plus internes» provenant du cortex cingulaire antérieur (*aire 24*), membre du système limbique; elles fournissent des données à connotation motivationnelle et émotionnelle. L'intention d'agir traduit un état anticipatoire où se mêlent adaptation à une sollicitation extérieure précise et concordance d'intérêt affectif. Ce bloc fonctionnel «attention-intention» est précessif au processus exécutoire mais est «membre constant» du mécanisme décisionnel.

Cela est particulièrement vrai dans les tâches «séquentielles ou à réponse différée». Dans ces cas, le maintien de l'attention-intention est nécessaire jusqu'à la fin de l'action. Les neurones de l'aire 46 expriment cette fonction par une augmentation de la fréquence de décharge pendant les intervalles (ou délais) séparant les séquences. Il s'agit d'une sorte de mémoire très immédiate et indispensable aux différents temps de l'exécution (mémoire de travail ou *holding memory*).

À cette phase initiale (*attention-intention*) fait suite une *phase de préparation* au sens strict. Insérées comme «un coin ou un maillon anatomo-fonctionnel» entre les aires préfrontales et le cortex moteur primaire, les *aires prémotrices* interviennent dans le temps qui précède immédiatement le déclenchement de l'acte moteur. Les aires prémotrices, considérées par certains comme des zones associatives à compétence motrice, sont essentiellement formées par le cortex prémoteur ou aire 6 et l'aire motrice supplémentaire positionnée à la face interne de l'aire 6; c'est une composante du «mur mésial».

Ces territoires n'ont pas d'organisation somatotopique stricte et tant les expériences de destruction que de stimulation militent en faveur de leur intervention dans la préparation de gestes élaborés. Cela est conforté par les épilepsies particulières qu'induisent l'excitation ou la souffrance de ces zones (épilepsies adversives et controversives).

Mais les analyses de l'activité neuronale de ces secteurs chez le primate effectuant un mouvement précis ont apporté des données plus solides. Les neurones de l'aire 6 ont des propriétés physiologiques qui les situent «en amont» de l'aire 4 dans la hiérarchie de l'édification des messages exécutoires. L'utilisation d'un paradigme comprenant un temps de préparation, préalable à l'action, révèle que ces neurones augmentent leur fréquence de décharge pendant ce laps de temps (*getting set*) et ce jusqu'au signal d'agir (*go*). De surcroît, l'activité augmente uniquement quand le mouvement «à venir» se fait dans une direction précise. Le code neuronal inclut une «préparation à l'action directionnelle».

Les neurones de l'AMS présentent des caractéristiques similaires à ceux de l'aire

6. Ils sont, en général, activés lors d'une période attentive précédant le déclenchement de l'action. Une de leurs caractéristiques majeures est leur activation pour des mouvements nécessitant une *coordination bimanuelle*. La lésion de l'AMS engendre une *apraxie* originale, le sujet est incapable d'enchaîner certaines tâches imposant l'utilisation des deux mains. En outre, il est important de rappeler que l'AMS est un lieu de convergence pour les afférences provenant, via le thalamus moteur, des NGC. La dépression de son niveau d'excitabilité dans l'hypodopaminergie (maladie de Parkinson) est responsable de l'akinésie. Dans certaines situations lésionnelles plus graves des systèmes dopaminergiques du tronc cérébral et/ou d'atteinte bilatérale de l'AMS, s'installe un état où, à l'exception de la motilité oculaire, la totalité de l'activité motrice est supprimée: le *mutisme akinétique*.

La dernière phase dans l'organisation centrale du mouvement concerne le déclenchement, par le cortex moteur primaire, de l'acte moteur finalisé. L'analyse unitaire des neurones pyramidaux de l'aire 4, vue plus haut, révèle la capacité codante qu'ils ont pour l'ensemble des paramètres cinématiques et cinétiques. Cependant, M1 possède des neurones impliqués dans l'orientation du mouvement et sa prédiction (Fig. 2.40) (Georgopoulos). Il ne doit plus être considéré comme un simple «clavier» (Chang) ou une voie finale commune corticale transférant les messages exécutoires vers les motoneurones.

Au total, le néocortex, via ses grandes régions associatives préfrontales et pariétales, est responsable de l'essentiel de ce que l'on appelle les fonctions cognitives et intellectuelles. Les maladies qui affectent principalement le cortex s'accompagnent, si les lésions sont diffuses, d'une baisse de l'efficacité intellectuelle. C'est le cas par exemple des démences de type Alzheimer, Pick ou Creutzfeld-Jacob.

Ainsi, les capacités d'orientation dans le temps et dans l'espace, les capacités à reconnaître les objets et les couleurs, les capacités à réaliser des séquences complexes de gestes, par exemple des gestes symboliques, ou à reproduire des objets par le dessin, ont leur siège dans le cortex cérébral, qui est enfin le lieu où s'accumulent les souvenirs, même si d'autres structures cérébrales sont impliquées dans la mémoire (Lashley).

Cortex et système limbique. Mémoire, émotions

On oppose, de façon théorique, néocortex et cortex limbique. L'analyse des grandes fonctions: décision, planification, mémoire, émotions, montre combien les unes et les autres sont interpénétrées et supportées par des structures hautement interconnectées.

Il y a plus de 120 ans, P. Broca donne le nom de *grand lobe limbique* à l'ensemble des deux circonvolutions cérébrales qui circonscrivent le seuil des hémisphères: la circonvolution du corps calleux et celle de l'hippocampe. Il pense que cet ensemble est essentiellement lié à l'appareil olfactif et crée le concept de *rhinencéphale* (Fig. 2.58A et B).

Par la suite, Papez, en 1937, extrait le rhinencéphale de la seule fonction olfactive et décrit le circuit *hippocampomamillo-thalamo-cingulaire* et lui

attribue un rôle dans la mémoire et les émotions (Fig. 2.58B, C et D). Ces données seront sans cesse corroborées par des observations cliniques (épilepsies temporales, MacLean) et de nombreux travaux expérimentaux impliquant hippocampe et amygdale et portant sur la mémoire, la peur, l'agressivité, la sexualité, etc. (Kluver et Bucy, Nauta, Pribram, Karli, etc.).

Ainsi s'est forgé progressivement le concept de système limbique, qui déborde le circuit de Papez et forme un ensemble relié à la fois à des structures sous-corticales: hypothalamus, épiphyse, substance grise périaqueducale, SNV, et, via le thalamus, à des aires corticales (cortex préfrontal élargi) (Fig. 2.32B et 2.58).

Mémoire, fonction à multiples facettes

Dans les années 1950, Scoville et Penfield opèrent, pour épilepsie intractable, un jeune homme d'une vingtaine d'années. Ils extirpent la pointe des deux lobes temporaux où se situent les foyers épileptiques. Cette intervention supprime les hippocampes et les amygdales. Le tableau clinique au réveil est dramatique sur le plan de la mémoire. Étudié par la psychologue B. Milner, ce cas devient, hélas, célèbre, sous le nom *HM*.

Cet homme n'a plus la capacité de fixer de nouveaux souvenirs. De plus, il a oublié les faits anciens sur les deux ans précédents à l'opération. L'analyse des capacités mnésiques de *HM*, par une série de tests, permet de distinguer *différents types de mémoire*. Cela est conforté par l'étude de nombreux patients amnésiques. La classification de base différencie «plusieurs» mémoires:

- *la mémoire rétrograde ou des faits anciens* touche l'histoire de l'individu depuis sa lointaine enfance. Elle fait appel à des mécanismes mnémoniques de «conservation solide», difficilement destructibles. Son atteinte est même tardive dans les atteintes dégénératives (maladie d'Alzheimer);
- *la mémoire antérograde ou de fixation* porte sur les faits récents. Ses bases biologiques sont, en partie, mieux comprises grâce au mécanisme de la PLT (voir «Réponses aux lésions et plasticité du système nerveux»). Temps indispensable à la mémoire, son altération empêche toute nouvelle «entrée» mnésique. Elle met le sujet dans une situation grave où la vie n'a plus de «continuum» et devient formée d'événements successifs constamment nouveaux, et sans aucun lien.

HM exprime surtout une amnésie de fixation avec, cependant, une amnésie rétrograde partielle. Il n'a fixé aucun souvenir depuis son opération. Même sa propre image vue dans un miroir n'est pas retenue! En outre, il n'a acquis aucun apprentissage. Il vit «continuellement dans l'instant».

L'amnésie totale de *HM* correspond à une lésion grave avec interruption des circuits de Papez au niveau bihippocampique (Fig. 2.58E). Des états similaires se rencontrent après atteinte des corps mamillaires et réalisent, dans l'alcoolisme, associés à une polynévrite, un *syndrome de Korsakoff*. Celui-ci s'observe également dans l'intoxication à l'oxyde de carbone ou l'hypoglycémie sévère. Les lésions portent sur les couches CA₁-CA₃ de l'hippocampe. Une mention particulière doit être faite pour *l'ictus amnésique*,

où le sujet présente une suspension «aiguë» de la mémoire antérograde. Celle-ci dure quelques heures et est totalement réversible.

Mais des analyses plus fines ont mis en exergue d'autres aspects de la fonction mnésique liés à des régions non directement incluses dans le circuit de Papez mais en relation avec lui (système limbique élargi, régions préfrontales). Il s'agit de la *mémoire épisodique* et de la *mémoire sémantique*.

La première touche l'engrammation du «film de la vie personnelle», des séquences qui la composent et de l'expérience passée. La seconde renvoie aux «faits en tant que tels» au plan objectif de leur signification. Ces deux composantes sont codées par l'hippocampe mais stockées, «engrangées» dans le cortex préfrontal.

À ces différentes «mémoires» s'ajoute la mémoire dite «procédurale». Elle correspond à un «savoir-faire» (*how to*), à un apprentissage essentiellement moteur (conduire, faire du vélo, etc.). La mémoire procédurale est «imprimée» solidement dans des réseaux neuronaux à compétence motrice (cervelet, néostriatum). Peu touchée par l'atteinte des circuits de Papez, elle demeure présente chez HM qui reste capable d'apprendre de nouveaux enchaînements moteurs tel un nouvel air au piano, sans, pour autant, se souvenir de ce qu'il a appris. En définitive, HM est incapable, depuis 1953, de se souvenir du «qui ou quoi» (*what*) mais il conserve le «comment» (*how to*). On parle encore de mémoire déclarative ou explicite (*what*) et de mémoire non déclarative ou implicite (*how to*).

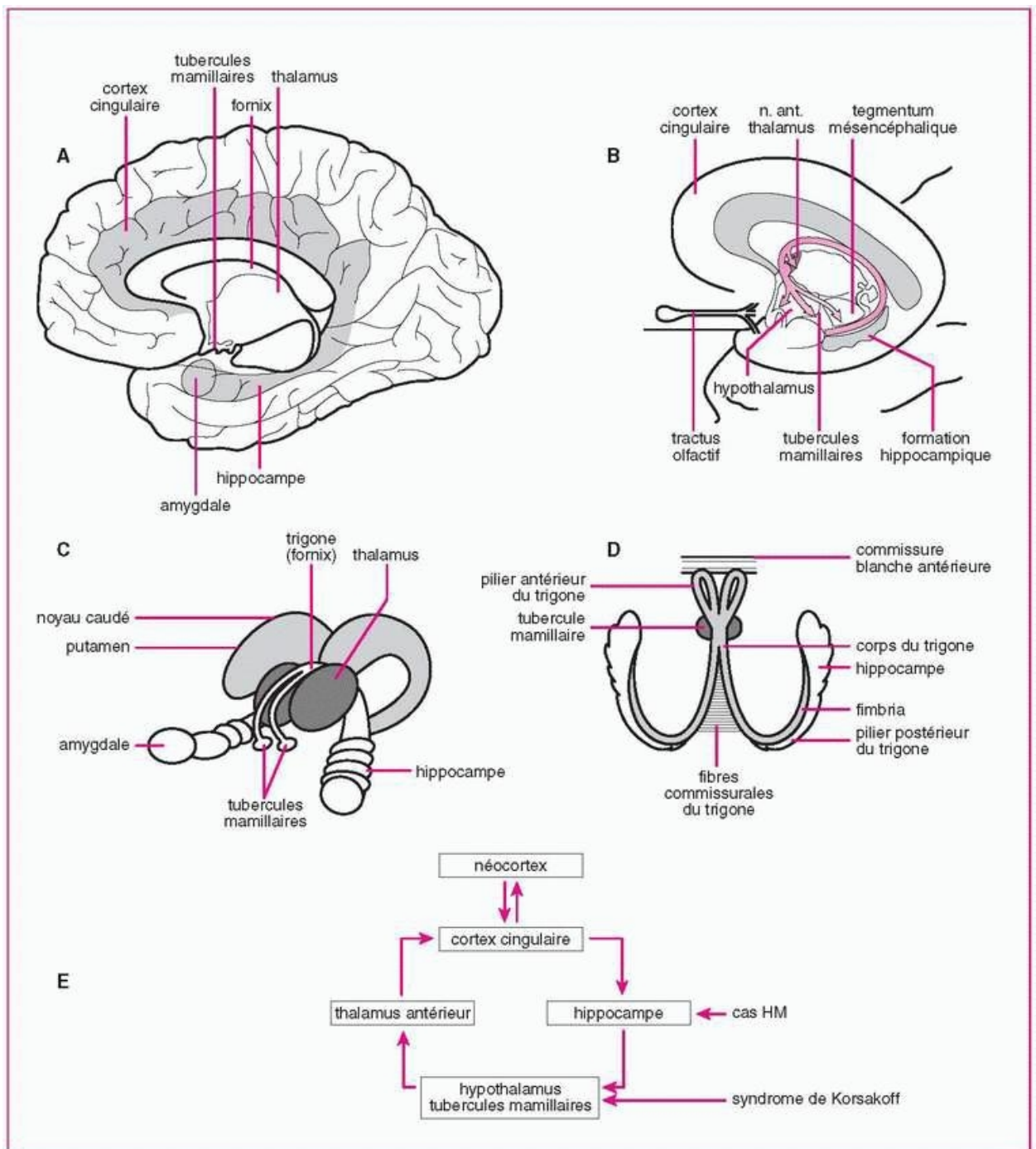


Figure 2.58 Organisation générale du cortex et système limbique. (A) Situation sur le cerveau et (B) représentation schématique du cortex limbique. On note la localisation du cercle limbique externe ou cortex cingulaire (cingulum) et inscrit en son sein: le circuit de Papez. C et D. Vues précises, antérolatérale et supérieure, du système limbique. E. Schématisation du fonctionnement du circuit de Papez dans la mémoire et les émotions (empruntés à Carter et Poirier).

Reste un problème à part, celui de la *mémoire de travail*. Ce concept, développé par Baddeley, porte sur la fraction très initiale de la fonction mnésique. Les approches psychologiques, la réalisation de modèles expérimentaux et la constatation de certains états pathologiques ont rendu possible l'individualisation d'un mécanisme mnémonique à *très court terme*

(immédiat). Il implique un «administrateur central» (*central executive*) positionné sur les aires 46 et 24. Ce dernier, à partir de diverses sources d'informations, focalise l'attention (*attention sélective*). Deux zones très liées à l'administrateur central, le cortex visuel associatif (*visuo-spatial sketch pad*) et les aires de Broca et de Wernicke (*phonological loop*) sont capables de «maintenir» (*holding memory*), de façon temporaire, les données nécessaires à la réalisation différée de la tâche.

Émotions, aspects négatifs et positifs

Les émotions sont des réponses à des «contextes de rupture»; elles impliquent un ressenti psychique et une expression corporelle. Ces réponses, agression, colère, peur, plaisir ou joie, traduisent la mise en jeu de structures inféodées au patrimoine génétique de l'espèce et de l'individu mais dépendent, au plan fonctionnel, des contextes externe et interne.

Les observations cliniques et les faits expérimentaux ont progressivement attribué un rôle majeur au *lobe limbique de Broca* et à l'*hypothalamus* dans la genèse des émotions (Fig. 2.58). Ces ensembles sont non seulement liés l'un à l'autre et forment des circuits, mais ils sont également connectés au néocortex et aux centres du SNV et à ses effecteurs ortho- et parasympathiques.

Comme il a été indiqué plus haut, le lobe limbique comprend le *circuit de Papez*, hautement lié à la fonction mnésique. Sa lésion crée des altérations prédominant sur la mémoire des faits récents. Une telle amnésie, dite de fixation, hormis la perturbation qu'elle induit sur la cognition, nuit considérablement au vécu que toute expérience imprime. Ce déficit ne peut, dès lors, qu'atténuer, voire supprimer la valeur émotionnelle ou affective d'un événement qui, faute de comparaison, restera toujours nouveau. Le sujet n'est pas seulement amnésique, il est *perplexe*. Le cas *HM* résume une telle situation où l'individu est comme figé dans le glacié du moment. Le courant de sa vie consciente s'est arrêté à l'âge de 27 ans lorsque le neurochirurgien a fait l'exérèse bilatérale des deux tiers antérieurs de ses lobes temporaux incluant hippocampe et amygdales.

Peur, colère, agressivité et anxiété

L'atteinte du lobe temporal engendre, à côté des troubles de la mémoire, des manifestations directement liées aux émotions. Certaines formes cliniques d'*épilepsie dite psychomotrice*, où se mêlent réactions émotionnelles et végétatives, plus ou moins complexes, correspondent à des foyers de souffrance localisés dans le cortex temporal. Mac Lean est le premier à considérer ces zones comme partie intégrante du rhinencéphale ou mieux du *système limbique*.

La réalisation d'un état très particulier, chez le singe, par *lobectomie temporale bilatérale*, fournit un éclairage sur le rôle du système limbique dans les émotions. Kluver et Bucy, au décours de cette intervention, observent un ensemble de modifications surprenantes: une hypermétamorphose avec des tendances orales et une altération du comportement sexuel, des réponses émotionnelles inadaptées aux situations de stress, enfin une cécité psychique.

L'hypermétamorphose consiste à explorer la quasi-totalité des objets avec la cavité buccale, qu'il s'agisse de nourriture ou non. Par ailleurs, les singes expriment une exacerbation du comportement sexuel (masturbation, attirance indistincte pour les mâles ou les femelles). Concernant les réponses émotionnelles, les animaux deviennent apparemment indifférents à des stimuli qui induisent la peur, y compris la vue d'ennemis naturels comme le serpent. De surcroît, ces primates sont d'une douceur inhabituelle avec l'homme, se laissant attraper et caresser sans aucune difficulté. Kluver et Bucy décrivent enfin une cécité psychique, c'est-à-dire une atteinte de la reconnaissance, au sens sémantique, des objets et, ce, sans perte de la vision.

Les ablations temporales pratiquées chez ces singes sont très larges et incluent amygdales et hippocampe. En outre, la cécité psychique est possiblement en rapport avec des aires visuelles joutant ou même localisées dans les lobes temporaux (aire V₅ ou MT). Cependant, les symptômes «forts» de l'hypermétamorphose (tendances orales, trouble et labilité émotionnels) sont à rapporter à la suppression de l'amygdale et des noyaux qui la composent: noyaux basolatéraux, corticomédians et centraux.

Par la suite, des expériences d'ablations des noyaux basolatéraux de l'amygdale révèlent comment un animal sauvage devient docile et sans agressivité à l'égard d'espèces redoutées (rats et chats). La stimulation de la partie latérale de l'amygdale produit des états d'«hypervigilance» avec des réactions agressives.

En clinique humaine, les cas portant sur des *lésions pures de l'amygdale* sont rares. Damasio rapporte, parmi une dizaine de cas, celui d'une jeune femme porteuse d'une destruction bilatérale de l'amygdale par dépôt anormal de calcium (*maladie autosomale récessive de Urbach-Wiethe*). Cette patiente ne présente pas de troubles cognitifs mais la détérioration d'une émotion précise: la peur. Elle est incapable de lire l'expression de la peur ou de l'agressivité sur le visage d'une autre personne. En corollaire de cette incapacité, elle manifeste, au plan social, une attitude très positive sur les gens et les choses, tellement positive qu'elle en est avenante et même déplacée. À partir de sa série de patients, Damasio retient que la lésion bilatérale des amygdales instaure une perte de la peur face à des visages inquiétants ou des événements dangereux. Cette inaptitude à bâtir des jugements sociaux corrects ou adaptés rend ces sujets vulnérables. Défendant mal leurs intérêts, ne percevant pas les risques, ils sont des proies faciles dans un environnement souvent hostile.

Les amygdales attribuent une «valeur négative» à un stimulus ou une sensation. Par valeur négative, on entend *peur, anxiété, angoisse*. De plus, cette connotation résulte, en général, d'un conditionnement. L'association d'un facteur dit négatif (douleur, danger) à une stimulation visuelle, auditive ou somesthésique s'opère dans les noyaux amygdaliens. Le Doux (1996) suggère que le signal extéroceptif atteint les neurones de la partie basolatérale, lesquels s'articulent avec les cellules du *noyau central*. De celui-ci, plusieurs afférences émergent: une gagne l'hypothalamus qui, à son tour, engendre la mise en jeu de réactions végétatives, une autre la substance grise périaqueducule qui déclenche les réactions comportementales, une dernière, enfin, rejoint

différentes zones corticales comme la région ventromédiale du CPF impliquée dans la genèse du «vécu», ou le cingulum antérieur qui «accorde» (*tuning*) attention, vécu et pensée.

Les deux premières afférences correspondent à une voie rapide et grossière (*quick and dirty route*), capable de déclencher très vite des réponses nécessaires à la survie ou à la protection de l'individu ou de l'espèce (Fig. 2.59). La dernière renvoie à des processus plus subtils, édifiant la «compréhension émotionnelle». En outre, ce temps est essentiel à la fonction mnésique, on retient «ce qui a ému et ce que l'on a compris et réciproquement».

Les liens entre le système limbique et l'hypothalamus sont bien connus. Les amygdales, en particulier, sont connectées avec l'hypothalamus par la *strie terminale*. Cet ensemble, au-delà de la peur, intervient dans la colère et l'agressivité. Très tôt, ce rôle est détecté par Hess (1920). Il montre que la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur et médian induit un état de colère («fausse colère», *shamrage*). Cet état comportemental est associé avec des réactions végétatives intenses (accélération du pouls, de la respiration, hypertension, horripilation, dilatation pupillaire, «hyperéveil», «alerte»). Alternativement, la stimulation de l'hypothalamus antérieur et latéral induit un état de «calme, de tranquillité», voire de sommeil, avec des réactions végétatives concordantes (salivation, myosis, digestion, défécation, érection). Cette dualité conduit Hess à formuler l'hypothèse d'un *système ergotrope* (hypothalamus postérieur et versant orthosympathique), sous-tendant l'agressivité et l'attaque, avec au plan métabolique dépense et catabolisme, et d'un système trophotrope (hypothalamus antérieur et versant parasympathique) autorisant repos, reproduction, assimilation et anabolisme. En définitive, cette analyse indique combien l'expression des émotions et l'homéostasie sont interdépendantes.

D'autres données différencient l'agressivité en «attaque agressive» destinée à établir un rapport de force (intimidation, marquage de territoire) au sein d'une même espèce et en «attaque prédatrice» ou silencieuse, destinée à la nourriture (Flynn). La première modalité relève du système ergotrope (hypothalamus médian), la seconde du trophotrope (hypothalamus latéral).

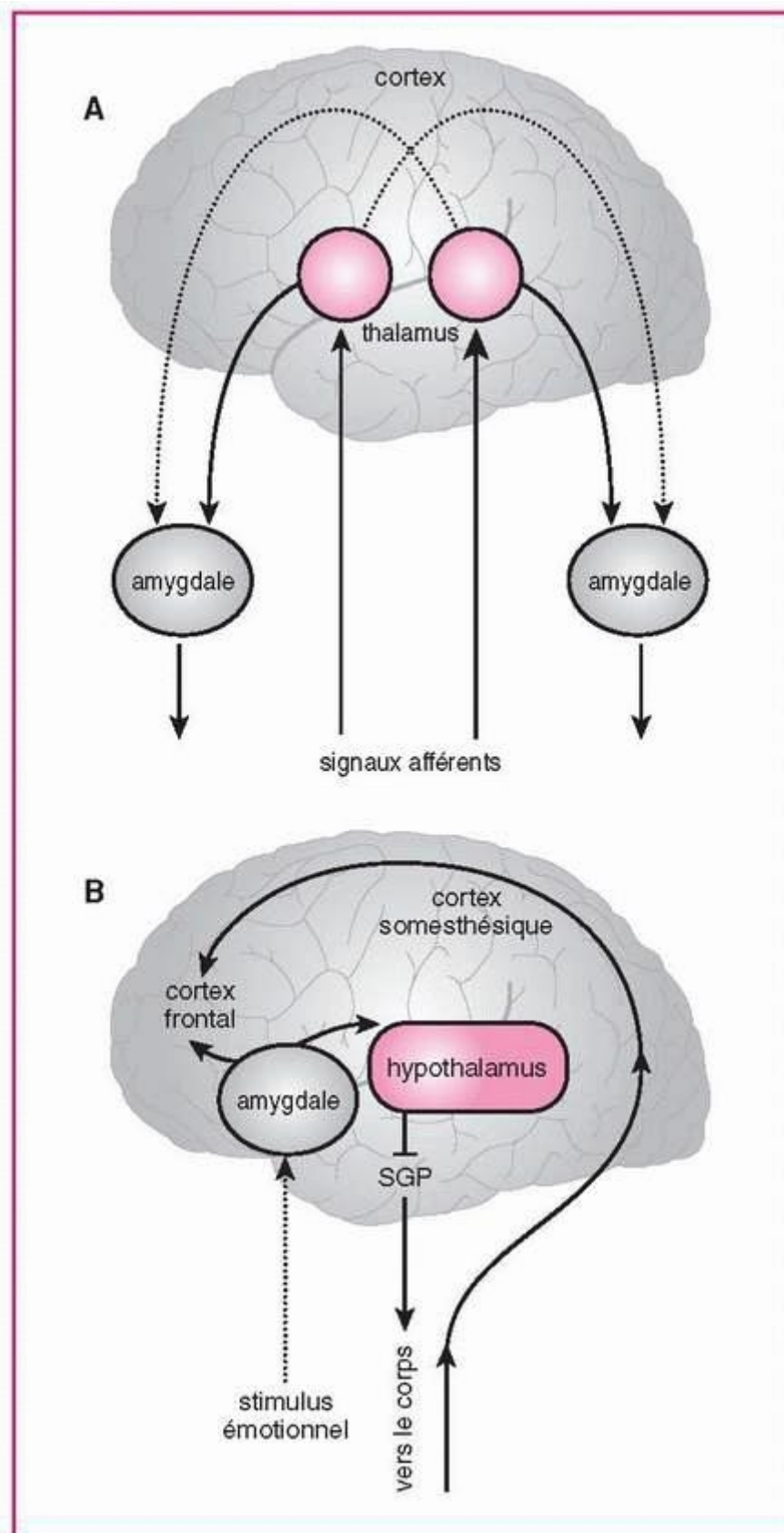


Figure 2.59 Mise en jeu de la voie rapide et grossière thalamoamygdalienne (A). Les signaux afférents atteignent le thalamus et, de là, directement le complexe amygdalien. Le néocortex est informé avec un décalage (B). De l'amygdale, des messages déclenchant des réactions émotionnelles gagnent

L'hypothalamus, la substance grise périaqueducale (SGP) et aussi le cortex préfrontal. En retour, l'effet des réactions corporelles, liées à la manifestation des émotions, rejoint, via le tronc cérébral, les aires corticales somatosensorielles et préfrontales (boucle corporelle de rétrocontrôle) (d'après Ledoux).

Ces «agressivités différentielles» sont supportées par la totalité des réseaux connectant tronc cérébral, hypothalamus et amygdales. Dans le mésencéphale, l'aire tegmento-ventrale qui reçoit des afférences de l'hypothalamus latéral par le faisceau médian du télencéphale (FMT) intervient dans l'«attaque prédatrice» alors que la substance grise périaqueducale reçoit des projections de l'hypothalamus médian et joue un rôle dans l'«attaque agressive».

L'agressivité, enfin, est modulée par des manipulations des noyaux amygdaliens. L'étude du syndrome de Kluver-Bucy chez le singe ou chez l'homme (au décours d'interventions nécessitant une double amygdaléctomie ou de lésions encéphaliques ou traumatiques) révèle une atténuation de l'agressivité, de la peur ou de l'anxiété. Pribram, chez le singe, montre même que l'expression de la *dominance* est très altérée. Le chef «opéré» devient placide et perd sa fonction. Les expériences de stimulations ajoutées à celles d'ablations indiquent que les noyaux basolatéraux sont responsables de la mise en jeu du comportement agressif ou de colère, les noyaux corticomédians exerçant une *inhibition* sur ces états.

Ces apports expérimentaux ont ouvert un champ de compréhension des états émotionnels incluant: agressivité, colère, peur, anxiété. Les tentatives thérapeutiques en découlant sont contrastées. La psychochirurgie en fait partie, non seulement l'amygdaléctomie pour des comportements agressifs graves et dangereux, mais aussi la *lobotomie préfrontale* pour les états anxieux insupportables ou certaines névroses obsessionnelles. La section des voies entre le système limbique et les cortex préfrontal et cingulaire atténue, voire supprime non seulement les réponses émotionnelles mais aussi la *composante émotionnelle du raisonnement*. Dans certaines affections psychiatriques, son importance est invalidante, mais sa suppression aboutit à une indifférence ou une perplexité qui l'est tout autant. Vraisemblablement, l'analyse du cas de Phineas Gage (1848) a permis à Moniz d'avoir, en 1949, le prix Nobel pour la lobotomie frontale. Hélas, l'histoire de nombre de lobotomisés est à rapprocher de la situation dramatique de Gage! La prudence doit prévaloir.

Dans cette perspective, l'approche neuropharmacologique paraît plus acceptable. Ainsi, la *sérotonine (5HT)* agit comme régulateur de l'agressivité. La diminution de son taux de renouvellement (*turn over*) provoque, au plan expérimental, des comportements agressifs (rats, souris). L'action préférentielle de la *5HT* se situerait sur les neurones des noyaux amygdaliens et de la substance grise périaqueducale.

Plaisir et aversion

Parmi les émotions, il est naturel d'aborder, après le versant négatif (peur, agressivité, colère, anxiété), le versant positif (plaisir, joie), qualifié de *renforcement positif* ou de *récompense (reward system)*.

En 1954, Olds et Milner décrivent, chez le rat, au niveau de l'hypothalamus latéral, un comportement particulier dit d'*autostimulation*. L'animal porte une électrode implantée dans l'hypothalamus latéral et reliée à un stimulateur qui délivre un courant de fréquence et d'intensité appropriées. C'est le rat, lui-même, qui met en jeu le stimulateur représenté par un levier identique à celui qui distribue l'eau ou la nourriture. Très vite, le rat découvre le sens de l'appui sur ce levier. Dès lors, il ne cesse de l'activer. Cette autostimulation exprime le fait qu'il y trouve du «plaisir», au point de délaisser les leviers de l'eau et de la nourriture et, ce, au mépris même de sa survie.

Il est important d'indiquer qu'une implantation de l'électrode dans la partie médiane de l'hypothalamus déclenche des réactions très opposées aux précédentes. Le rat, pour de telles stimulations, se cabre, tente de fuir, de sauter hors de sa cage. Il est évident que ces sites ne produisent pas de phénomène d'autostimulation. Le rat n'est ni masochiste, ni pervers! Cet état de fuite a été rapporté à la même époque par Delgado chez un «taureau en furie et attaquant». Ainsi, au niveau hypothalamique encore, existe un *dualisme territorial et fonctionnel*: les structures latérales du plaisir et les régions médianes de l'aversion ou du déplaisir. Il est logique de rapprocher les premières du système trophotrope (*reward system*), les secondes du système ergotrope (*punishment system*).

Le renforcement positif consolide les réponses comportementales par le plaisir central qu'elles créent (*récompense*). Ce renforcement contribue également à la fonction mnésique (souvenirs heureux, générateurs de bonheur). Il intègre la finalité du désir au plaisir, le désir est l'expression d'un besoin homéostatique et aussi d'un souvenir agréable (Vincent). Certains estiment, cependant, qu'au niveau de l'hypothalamus latéral, l'autostimulation active parallèlement désir et plaisir. Le désir, supprimé lors de la satisfaction dans un comportement naturel, ne l'est pas dans l'autostimulation, sorte d'«aiguillon sans but» (*a goad without goal*, Panskepp). Au contraire, désir et plaisir s'emballent et cet état perdure de façon insatiable. Cette dissociation entre le comportement naturel et celui de l'autostimulation «défreinée» apporte un éclairage sur des mécanismes pathologiques telle la *toxicomanie*.

Les bases neurobiologiques de l'autostimulation s'appuient sur des systèmes de neurotransmetteurs. Les *neurones dopaminergiques* constituant les systèmes méso-corticolimbiques interviennent dans ce phénomène. Leur destruction par la 6-OHDA ou le blocage des récepteurs à DA par les neuroleptiques suppriment l'autostimulation. Le système dopaminergique emprunte le FMT qui lie le tronc cérébral, l'hypothalamus latéral, les régions limbique et corticale préfrontale. Cet ensemble est «emballé» par des drogues comme l'amphétamine ou la cocaïne, qui augmentent la quantité de DA utilisable au niveau synaptique (*inhibition du recapteur*).

Au moins un autre système intervient, celui des *morphines endogènes*. Les endomorphines sont synthétisées et libérées par des neurones centraux. Ainsi, la β -endorphine vient exclusivement de l'hypothalamus. De surcroît, il existe dans cette région des récepteurs aux opioïdes blocables par la naloxone. De façon réciproque, les endorphines et la naloxone sont liées à l'autostimulation. Tout se

se passe comme si, dans un comportement naturel, le désir satisfait aboutissait à une libération de β -endorphine et à l'émergence du plaisir.

L'autostimulation a été peu pratiquée chez l'homme, excepté dans des cas de douleurs térébrantes et intraitables ou quelquefois pour de la souffrance psychique (Heath). À partir de 3 000 points de stimulations hypothalamiques, Sem-Jacobsen décrit des réponses allant du plaisir et de la sensation orgasmique jusqu'au dégoût, l'anxiété, la douleur, la frayeur, en passant par l'ambivalence ou la perplexité.

On est, encore, tenté de retenir la dualité entre des «centres du plaisir et du bien-être» dans l'hypothalamus latéral et de l'«aversion et de la tristesse» dans le médian ! Il faut rester prudent, ne pas faire le lit du réductionnisme mais prendre en considération ces données et les rapprocher de la théorie des «processus opposants» de Solomon (voir chapitre 3).

Partie haute du tronc cérébral, espace de jonctions: conscience, corps et émotions

Les analyses anatomocliniques portant sur des atteintes du tronc cérébral permettent de dissocier le coma d'un état particulier dit *locked in syndrom* («enfermement»). Dans le coma il y a altération de la conscience et conservation de la vie végétative, dans le *locked in syndrom* le sujet est parfaitement conscient mais incapable de bouger si ce n'est de cligner des paupières et de mouvoir ses yeux selon un axe vertical (Plum et Posner).

Dans les deux cas, les lésions en cause sont situées dans la partie haute du tronc cérébral mais pas exactement au même endroit (Fig. 2.60A et B). Dans le coma, les atteintes portent sur la formation réticulaire positionnée dans la partie postérieure du tronc incluant des ensembles comme le noyau parabrachial et la substance grise périaqueducale. Les atteintes sont localisées au-dessus de l'entrée du V et touchent nombre de noyaux réticulaires cholinergiques et aminergiques intervenant dans le cycle veille/sommeil.

Dans le *locked in syndrom*, les lésions intéressent les régions antérieures de la partie haute du tronc cérébral (pont et mésencéphale). Les voies descendantes motrices sont détruites. Les patients sont conscients, mais paraissent ne pas éprouver l'angoisse que leur situation suscite. Ils expriment, cependant, des sentiments de joie ou de tristesse, mais demeurent «sereins» vis-à-vis de leur terrible condition. Damasio estime que l'atteinte neuronale, ici, supprime toute capacité motrice, qu'elle soit volontaire ou sous forme de réactions émotionnelles. Les structures cortico-sous-corticales impliquées dans la genèse des émotions ne peuvent plus induire celles-ci au travers de la «boucle corporelle de rétrocontrôle». Le cerveau ne dispose plus de la «scène émotionnelle» que le corps lui fournissait (Fig. 2.59A et B). Ces états conduisent à forger de nouveaux concepts tant sur le processus de la conscience que sur celui des émotions et des sentiments.

La conscience est abolie dès lors que des lésions postérieures situées au-dessus de l'entrée du V touchent non seulement les noyaux réticulaires impliqués dans l'éveil, mais aussi des éléments comme la substance grise périaqueducale ou les

noyaux parabrachiaux (Fig. 2.60). La première intervient dans les modifications corporelles attachées aux émotions, les seconds reçoivent des informations de tous les viscères du corps; de surcroît, leur stimulation électrique, chez l'animal, produit de l'éveil et même de l'attention (désynchronisation et rythme γ à l'EEG). En définitive, ces structures liées à la vigilance, aux émotions, à l'homéostasie contribuent à la définition de *l'état interne et instantané du corps*. Sans ce support, la conscience s'écroule.

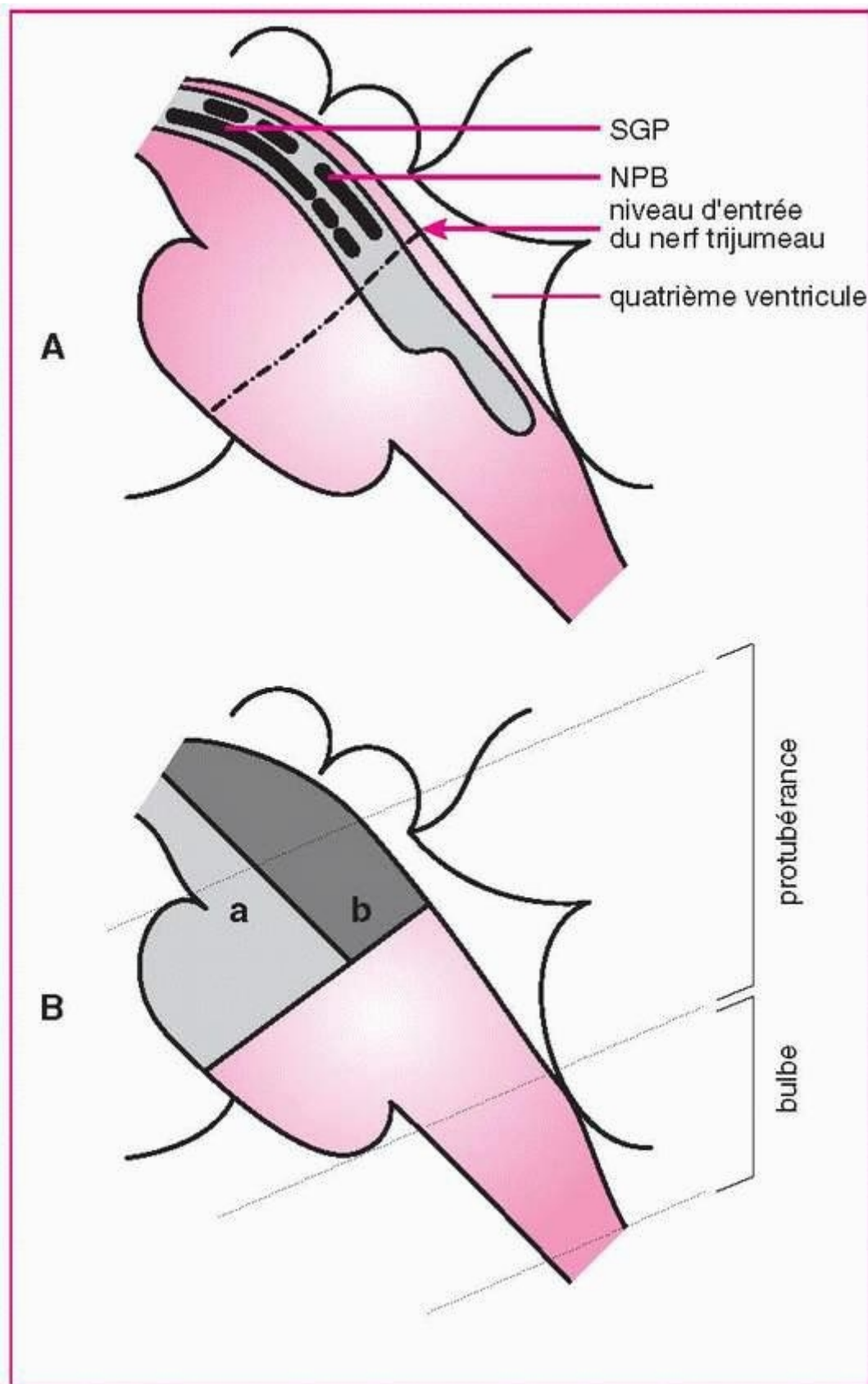


Figure 2.60 Partie haute du tronc cérébral (pont et mésencéphale) où transitent et se superposent les voies ascendantes et descendantes impliquées dans la boucle corporelle de rétrocontrôle. A. La formation réticulée est représentée par une «longue traînée» grisée avec la substance grise périaqueducale (SGP) et le

noyau parabrachial (NPB). La ligne oblique indique le niveau d'entrée du nerf trijumeau (V). B. Même représentation, avec, dans la partie antérieure (a), la zone qui, lésée, induit un «locked in syndrom»; dans la partie postérieure (b) celle produisant un coma (d'après Damasio).

L'absence de mouvement volontaire et de réponses émotionnelles chez un sujet conscient caractérise le *locked in syndrom*. La lésion antérieure du tronc cérébral n'altère pas les structures impliquées dans la conscience mais bloque le fonctionnement des voies descendantes motrices. Le patient n'exprime plus de réactions émotionnelles car la boucle corporelle est coupée. L'impossibilité de réactions motrices viscérales empêche «tout retour» d'informations sur ces activités corporelles vers les régions sous-corticocorticales. Les messages conduits par la boucle corporelle sont déterminants pour engendrer l'essentiel des réponses émotionnelles élaborées et indispensables à l'émergence de sentiments. Les manifestations sentimentales qui persistent chez le patient *locked in* renvoient à des actions centrales court-circuitant la périphérie tels des messages chimiques sur l'état général du corps et gagnant l'hypothalamus, les organes subfornicaux ou l'area postrema. Il peut s'agir encore d'informations à caractère plus élaboré provenant du cortex (souvenirs). Grâce à ces données, il existe toujours des sentiments mais *dépourvus de connectivité et d'amplification corporelles*.

L'étude du *locked in syndrom* renforce la conception de W. James sur les émotions. Celui-ci donne la prééminence aux réponses corporelles: «Je suis triste parce que je pleure.» Ces réponses, dans un second temps, gagnent les cortex primaires puis associatifs comme le cortex préfrontal. Là, s'édifie le sentiment puis son vécu. Cannon oppose à ce concept de mise en jeu du bas vers le haut (*bottom-up*) une vision d'emblée «(haute)»: «Je pleure parce que je suis triste.» En effet, il montre que des animaux chez qui on sectionne le X, grand nerf de l'innervation viscérale, ou la moelle épinière, ne manifestent plus d'émotions. Pour lui, l'enclenchement se fait à partir du cortex vers le corps, de haut en bas (*top-down*). Cannon n'a pas fait la distinction entre ce qui est externe comme les émotions et interne comme le sentiment. Ses animaux, malgré l'absence d'informations viscérales, sont encore capables d'exprimer des réponses émotionnelles (colère, peur, sérénité). Ces dernières trouvent leur origine dans le sous-cortex et le tronc cérébral et sont véhiculées par les nerfs crâniens demeurés intacts dans ses préparations.

En définitive, l'ensemble des observations cliniques ajoutées aux données expérimentales ont conduit des chercheurs comme Damasio ou Le Doux à conforter le concept de James sur la théorie des émotions. Mais ils l'ont complété. Les *complexes amygdaliens* s'y voient attribuer un rôle majeur. La survenue dans l'environnement d'éléments hostiles ou dangereux génère des informations visuelles, auditives, somesthésiques qui gagnent le thalamus spécifique, et par une voie rapide, l'amygdale. Cette voie «rapide et grossière» conduit les messages aux noyaux basolatéraux de façon précessive à la mise en jeu thalamocorticale naturelle. Les informations à connotations affectives (inquiétude, anxiété, peur) sont transférées au noyau central, véritable «plaque tournante» (Fig. 2.59).

Les efférences de ce noyau activent l'hypothalamus, qui déclenche les réponses viscérales et humérales du SNV, et met en jeu la substance grise périaqueducule qui entraîne les réponses comportementales (attaque, fuite, etc.). Enfin, l'amygdale conserve la trace du danger et la transmet à certaines zones du cortex préfrontal (cortex ventromédial). Les réactions viscérales et émotionnelles sont donc «en avance» sur l'émergence cognitive du phénomène. Cependant, la boucle corporelle de retour, par un mécanisme de réafférentation empruntant les voies ascendantes et les contingents viscérosensitifs des nerfs crâniens, alimente des ensembles tel le noyau parabrachial et, au-delà, active le cortex. C'est à ce niveau que néocortex spécifique (visuel, auditif, etc.) et cortex ventromédial édifient la représentation et la compréhension de l'état émotionnel (sentiments).

Les «traces» laissées au niveau amygdalien participent à la construction d'une forme de conditionnement durable; l'objet de peur enclenchera, à chaque nouvelle présentation, une réaction émotionnelle irrationnelle (*phobie*).

Dans le *locked in syndrom* la suppression de l'activité motrice volontaire, et surtout émotionnelle, crée un sujet où tant le sous-cortex que le cortex sont *déafférentés* sur l'état du corps. Cette «sidération» laisse en place l'information chimique et cognitive. Le Doux insiste toutefois sur le fait que la composante émotionnelle dans le fonctionnement psychique et comportemental (*bottom-up*) est beaucoup plus puissante que la part dite cognitive ou rationnelle (*top-down*).

À plusieurs reprises, il a été fait mention d'un autre syndrome particulier: le *mutisme akinétique*. Ce dernier survient lors de lésions bilatérales du «mur mésial» (cortex cingulaire antérieur et AMS). Les patients, dans ce cas, sont éveillés mais ont des troubles de la conscience. Ils présentent un manque de parole (*mutisme*) et sont incapables de déclencher des mouvements (*akinésie*). Leur regard est fixe comme vide. Ils se trouvent «sans manifestations animées, internes ou externes» (Damasio). L'atteinte, ici, est haute et touche à la fois une zone à compétence sensori-motrice et à compétences attentionnelle et émotionnelle (aires 24, 25) et motrice associative (AMS).

Les dysfonctions sont, ici, superposées: cognition (conscience), exécution (akinésie), boucle corporelle (émotions). Seule la vigilance s'exprime. Cet état de second ordre renferme les composantes du coma et celles du *locked in syndrom*. Les zones centrales touchées sont insérées dans les réseaux cortex-tronc-cérébral-cortex comprenant les systèmes cholinergiques et dopaminergiques.

Retour au début

PHYSIOLOGIE SENSORIELLE

Vision

La vision est un des sens les plus importants chez l'homme. La lumière en pénétrant dans l'œil stimule des *photorécepteurs* situés dans la rétine (lumière visible de 400 à 750 nm). Il existe deux catégories de photorécepteurs: les

bâtonnets et les cônes (Fig. 2.61). Les bâtonnets ont un seuil bas et fonctionnent donc en présence d'une faible luminosité (*vision scotopique*), mais ils ne fournissent que des images de faible définition. Les cônes, en revanche, fonctionnent de manière optimale dans les conditions d'éclairement de la lumière du jour (*vision photopique*). Ils fournissent des images précises et permettent la vision des couleurs.

Rétine

La rétine comprend 10 couches (Fig. 2.62):

- l'*épithélium pigmentaire* (couche 1) est constitué de cellules voisines dont les prolongements s'insinuent dans la couche voisine des photorécepteurs, entre les segments externes des cônes et des bâtonnets. Ces prolongements empêchent la diffusion de la lumière entre les photorécepteurs, et assurent une fonction mécanique en maintenant le contact entre les deux premières couches. Les cellules pigmentaires assurent aussi la phagocytose de la partie externe des bâtonnets. Enfin, elles opèrent la transformation du trans-rétinal (provenant des photorécepteurs) en cis-rétinal, qui sera de nouveau transporté vers les photorécepteurs, où il se combine avec l'opsine;

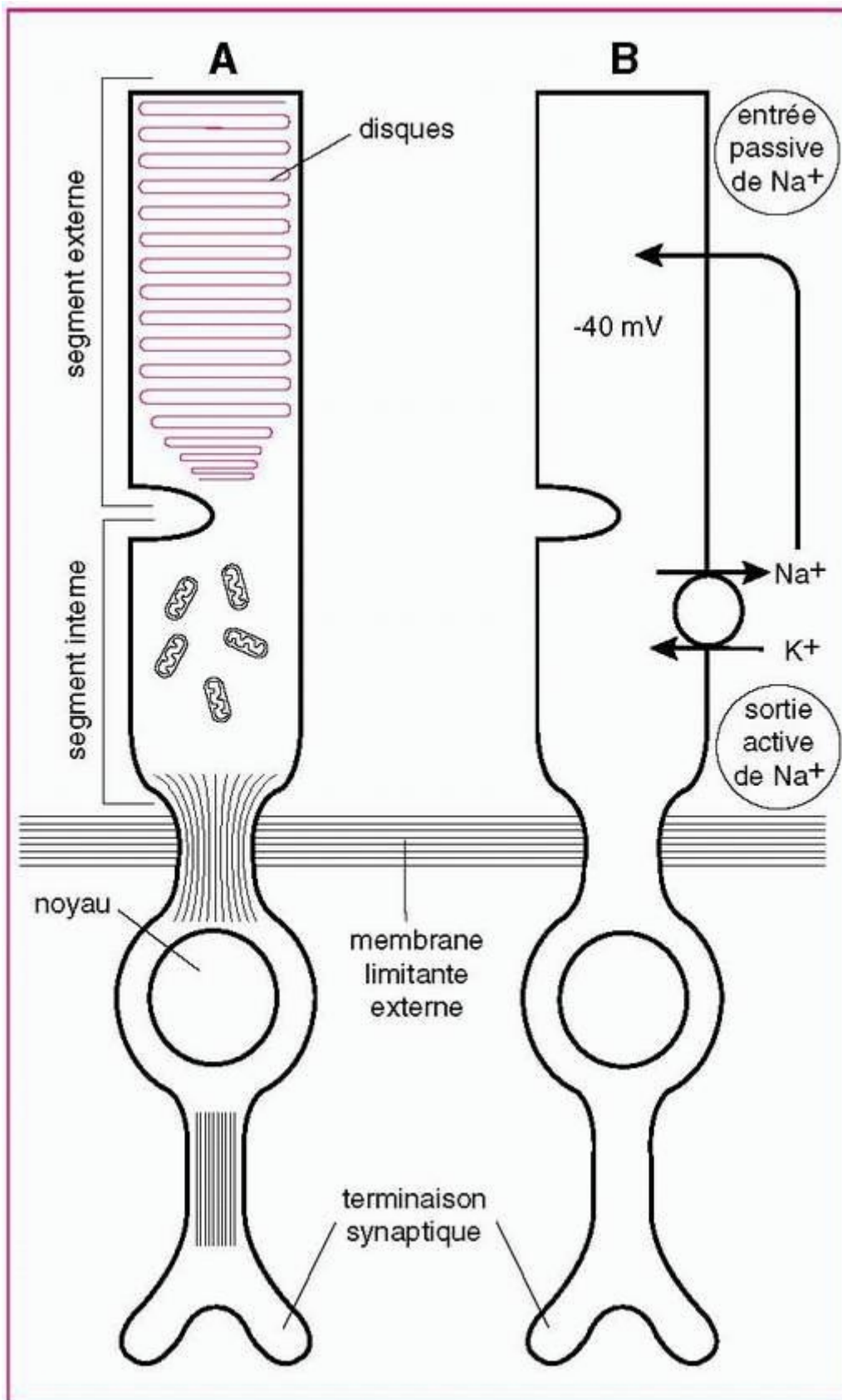


Figure 2.61 Structure des cellules photoréceptrices de la rétine. A. Les cellules photoréceptrices sont constituées d'un segment externe contenant les disques, d'un segment interne riche en mitochondries et d'un segment contenant le noyau, et formant la terminaison synaptique.

B. Le potentiel du segment externe est relativement dépolarisé (-40 mV) du fait d'une entrée d'ions sodium. Cette entrée d'ions sodium est compensée par une sortie au niveau du segment interne grâce à une $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase.

- les parties externes et internes des photorécepteurs forment la couche 2;
- la couche 4 est constituée par les noyaux des cônes et des bâtonnets;
- la couche 6 comprend les corps cellulaires des interneurons de la rétine et des cellules de Millet;
- la couche 8 est la couche des cellules ganglionnaires;
- les axones des cellules ganglionnaires forment la couche des fibres optiques (couche 9). Ces axones non myélinisés quittent ensuite l'œil pour former le nerf optique, où ils deviennent myélinisés.

La *fovéa* est une dépression de la rétine située dans l'axe visuel de l'œil. À son niveau, certaines couches de la rétine sont absentes, et les cônes sont particulièrement longs. Leur densité est maximale dans la fovéa. Cette disposition explique qu'à ce niveau se forme l'image visuelle ayant la meilleure résolution.

Le *disque optique*, bien visible lors de l'examen du fond de l'œil avec un ophtalmoscope, correspond à la zone où naît le nerf optique. Il n'y a pas de photorécepteur dans la région du disque optique, et il s'agit d'une *tâche aveugle*, dont nous n'avons pas, normalement, conscience.

Les *photorécepteurs* (cônes ou bâtonnets) sont constitués d'un segment interne et d'une *terminaison synaptique*. Le segment externe des bâtonnets est plus long que celui des cônes. Il renferme des disques empilés, libres dans le cytoplasme, riches en *rhodopsine*. Le segment externe des cônes contient aussi des disques empilés, mais il s'agit d'invaginations de la membrane. Les bâtonnets sont plus riches en *photopigments* que les cônes, ce qui explique leur plus grande sensibilité à la lumière. La connexion entre les segments internes et externes est assurée par un cil modifié qui contient neuf paires de microtubules. Le photopigment est synthétisé dans le segment interne, puis incorporé dans les membranes du segment externe. Dans les bâtonnets, le pigment s'incorpore dans des membranes nouvellement synthétisées (trois disques par heure). Ces disques sont progressivement éliminés à l'extrémité du segment externe, et phagocytés par l'épithélium pigmentaire. Dans les cônes, en revanche, le photopigment se distribue dans les replis de la membrane cellulaire du segment externe, et il n'y a pas d'élimination de disques.

L'absorption de la lumière est nécessaire à la vision. Cette absorption est assurée par les pigments qui se trouvent dans le segment externe des bâtonnets et des cônes. Le pigment présent dans les bâtonnets est la *rhodopsine*. La rhodopsine absorbe de façon optimale la lumière d'une longueur d'onde de 500 nm , alors que les pigments des cônes absorbent le mieux la lumière à 420 nm (bleu), 531 nm (vert) ou 558 nm (rouge). Il existe toutefois un large recouvrement entre les spectres d'absorption des différents pigments. Ceux-ci permettent la vision des couleurs par des mécanismes dont rend compte la *théorie trichromatique*.

Selon cette théorie, et en fonction de la longueur d'onde de la lumière et de son intensité, l'absorption de la lumière par les différents pigments sera différente, et fera parvenir au système nerveux un message différent et spécifique de la couleur considérée. Cependant, d'autres mécanismes siégeant à d'autres niveaux du système nerveux interviennent dans la vision des couleurs.

La rhodopsine contient du *rétinal*, l'aldéhyde du rétinol ou vitamine A. Le *rétinal* provient des caroténoïdes comme le bêta-carotène présent dans les carottes. Le rétinol n'est pas synthétisé par l'organisme humain, il a sa source dans l'alimentation. Un isomère du rétinol, le 11-cis-rétinal, combiné avec une glycoprotéine, l'*opsine*, forme la *rhodopsine*. La lumière provoque l'isomérisation du cis-rétinal en trans-rétinal, libère l'opsine, et convertit le rétinol en rétinol.

Les pigments jouent également un rôle dans le phénomène d'*adaptation visuelle*. Au cours de celle-ci, la sensibilité visuelle diminue (après un éclaircissement) en quelques secondes, en faveur de la vision avec les cônes, car la rhodopsine des bâtonnets est dégradée plus vite que celle des cônes. Le trans-rétinal est acheminé vers l'épithélium pigmentaire, où il est transformé en 11-cis-rétinal, qui est transporté vers la couche des photorécepteurs, incorporé dans les segments externes et combiné avec l'opsine. Ainsi, la rhodopsine est «régénérée». Ce mécanisme de régénération est responsable du phénomène d'adaptation à l'obscurité. Lorsque l'éclaircissement ambiant est faible, les cônes s'adaptent vite, mais ils sont peu sensibles; en revanche, les bâtonnets sont sensibles, mais leur adaptation est lente. Après 10 minutes dans l'obscurité, la vision par les bâtonnets devient plus efficace que la vision par les cônes.

Lorsque la lumière est absorbée par la rhodopsine, un système de *transduction* amplifie le signal dans les bâtonnets. L'existence de ce système d'amplification, associée à une quantité importante de pigment, expliquent leur extrême sensibilité à la lumière. En obscurité s'établit, dans les bâtonnets, un courant entrant d'ions sodium (*dark current*), qui les maintient à un niveau de potentiel assez dépolarisé (-40 mV). Cette dépolarisation maintenue rend compte d'une libération permanente de neurotransmetteur (probablement du glutamate) à la jonction des bâtonnets avec les cellules bipolaires et horizontales. La concentration intracellulaire de sodium reste constante grâce à une pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante. L'absorption de lumière active une protéine G (*transducine*). Celle-ci active à son tour une phosphodiesterase, qui hydrolyse le GMPc en 5'-GMP et diminue la concentration de GMPc dans le cytoplasme des bâtonnets. La *réduction de la concentration de GMPc* entraîne la fermeture des canaux de sodium, et donc une *hyperpolarisation membranaire*. L'amplification est due au fait qu'une seule molécule de rhodopsine est capable d'activer des centaines de molécules de transducine, et que chaque molécule de phosphodiesterase hydrolyse des milliers de molécules de GMPc. Des mécanismes similaires sont à l'œuvre dans les cônes.

Quelles sont les différences fonctionnelles entre cônes et bâtonnets ?

- Les bâtonnets contiennent plus de photopigments (et donc un meilleur système d'*amplification*) et sont beaucoup plus nombreux. Ils sont bien adaptés à la vision en éclaircissement faible (vision scotopique). En revanche, ils ne codent

pas les couleurs. Il existe une convergence de nombreux bâtonnets sur une seule cellule bipolaire, ce qui explique qu'ils ne peuvent donner des images précises, puisque les champs récepteurs dans cette voie (du fait de la convergence) sont de grande taille. En cas d'éclairement intense (vision photopique), les bâtonnets ne fonctionnent pas.

- Les cônes ont un seuil d'activation par la lumière plus élevé et ne fonctionnent pas en cas d'éclairement faible. En revanche, leur fonctionnement est optimal en lumière du jour. Ils fournissent des images de haute résolution, car seulement quelques cônes convergent sur une cellule bipolaire. Dans la fovéa, un seul cône active une seule cellule bipolaire; les champs récepteurs sont donc de très petite taille (*fonctionnement point à point*). Les cônes ont non seulement une bonne résolution spatiale, mais aussi temporelle en cas de stimulations répétées. Enfin, les cônes sont à l'origine de la perception des couleurs.

- Le *circuit de base de la rétine* s'organise de la façon suivante: les photorécepteurs établissent des synapses avec les dendrites des *cellules bipolaires et horizontales* dans la couche plexiforme externe. Les cellules horizontales forment des connexions avec les cellules bipolaires, et reçoivent des signaux des cellules interplexiformes. Les cellules bipolaires établissent des synapses avec les *dendrites des cellules ganglionnaires et avec les cellules amacrines* dans la couche plexiforme interne. Les cellules amacrines ont des contacts avec les cellules ganglionnaires, d'autres cellules amacrines et les cellules interplexiformes. Les axones des cellules ganglionnaires conduisent l'information visuelle vers le cerveau (*corps genouillé latéral*). Le circuit le plus direct dans la rétine connecte successivement photorécepteurs, cellules bipolaires et cellules ganglionnaires. Mais des interactions moins directes font intervenir les cellules amacrines, alors que les cellules horizontales permettent des interactions latérales entre ces circuits, et que les cellules interplexiformes autorisent des interactions de la partie interne vers la partie externe de la rétine.

Le *potentiel de récepteur* des photorécepteurs est une *hyperpolarisation*. Toutefois, les photorécepteurs, ainsi que la plupart des cellules rétinienne, ne produisent pas de potentiel d'action. Les interactions entre cellules dans la rétine impliquent surtout des *modulations* de la libération des neurotransmetteurs par les différents interneurons. En revanche, les cellules ganglionnaires, responsables de la transmission des informations visuelles vers le cerveau, produisent des potentiels d'action.

Les différents types cellulaires qui constituent la rétine possèdent des *champs récepteurs*, c'est-à-dire des zones de l'espace visuel dont la stimulation par la lumière modifie l'activité de ces cellules. Les champs récepteurs des photorécepteurs sont de petite taille et circulaires. Leur stimulation entraîne une hyperpolarisation de la cellule photoréceptrice. Le champ récepteur des cellules horizontales est également circulaire, un peu plus large. La stimulation du champ récepteur des photorécepteurs hyperpolarise ceux-ci, ce qui entraîne la diminution de la libération du neurotransmetteur excitateur à la synapse photorécepteur-cellule horizontale, et également une hyperpolarisation de la cellule horizontale. Les champs récepteurs des cellules bipolaires sont plus complexes, avec *un centre excitateur et une périphérie*

inhibitrice (champ dit *on center*), ou l'inverse (inhibition au centre, excitation à la périphérie: *off center*). Les réponses des cellules bipolaires dépendent de la stimulation d'un ou plusieurs photorécepteurs et cellules horizontales. La stimulation du photorécepteur par la lumière l'hyperpolarise et réduit ainsi la quantité de neurotransmetteurs libérée à la synapse avec la cellule bipolaire. Or, ce neurotransmetteur hyperpolarise la cellule bipolaire. La stimulation lumineuse aura donc un effet dépolarisant sur la cellule bipolaire, par la *diminution de la libération d'un neurotransmetteur inhibiteur*.

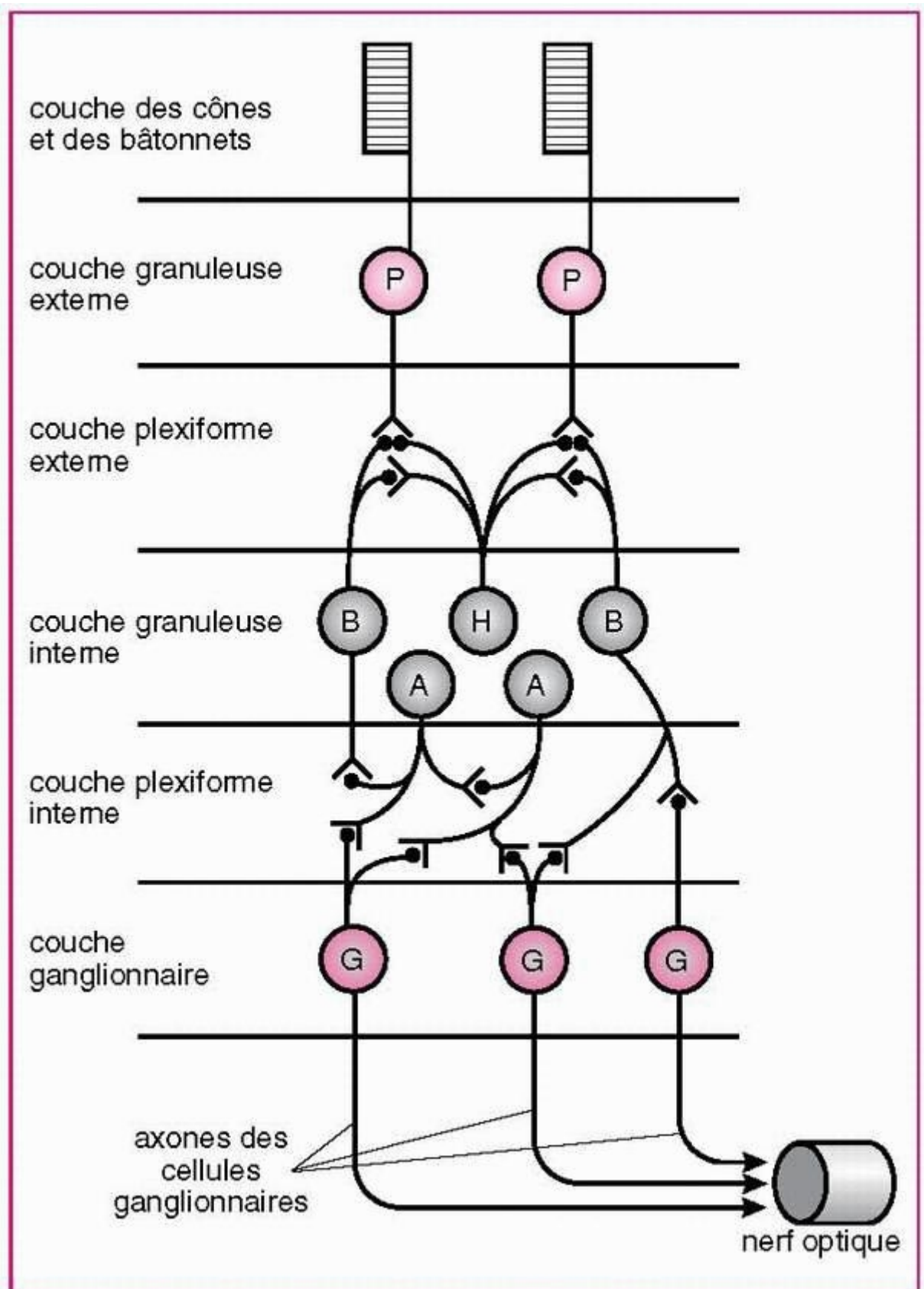


Figure 2.62 Organisation synaptique de la rétine.

P: photorécepteurs

B: cellules bipolaires

H: cellules horizontales

A: cellules amacrines

G: cellules ganglionnaires

Les cellules interplexiformes ne sont pas représentées. L'information visuelle passe des photorécepteurs aux cellules bipolaires et amacrines, puis aux cellules ganglionnaires dont les axones donnent naissance au nerf optique. Enfin, elles projettent dans le système nerveux central.

Les cellules ganglionnaires sont subdivisées en trois catégories: X, Y et W. Les cellules X et Y ont des champs récepteurs *concentriques* avec des zones *on* et *off*, et sont donc influencées principalement par les cellules bipolaires. La plupart des cellules W, en revanche, ont des champs récepteurs de type *diffus* et sont principalement influencés par les cellules amacrines. La morphologie de ces différentes cellules est très différente.

Voies visuelles

L'information visuelle est transmise au cerveau par l'intermédiaire du *nerf optique*, du *chiasma* et du *tractus optique* (Fig. 2.63). Un objet situé à la périphérie du champ visuel peut se trouver dans le champ de vision des deux yeux, ou dans le champ de vision d'un seul œil. Le champ visuel gauche est vu par la partie «nasale» de la rétine de l'œil gauche et par la partie «temporale» de la rétine de l'œil droit. Les axones du nerf optique croisent ou non la ligne médiane au niveau du chiasma, pour aller du côté controlatéral ou homolatéral du cerveau et, ce, en fonction de leur origine. Les axones qui restent du même côté proviennent des cellules ganglionnaires de la partie temporale de la rétine, alors que ceux qui croisent la ligne médiane au niveau du chiasma proviennent de la partie nasale de la rétine. De ce fait, la représentation du champ visuel gauche se trouve dans hémisphère droit, alors que celle du champ visuel droit se trouve dans l'hémisphère gauche (Fig. 2.63).

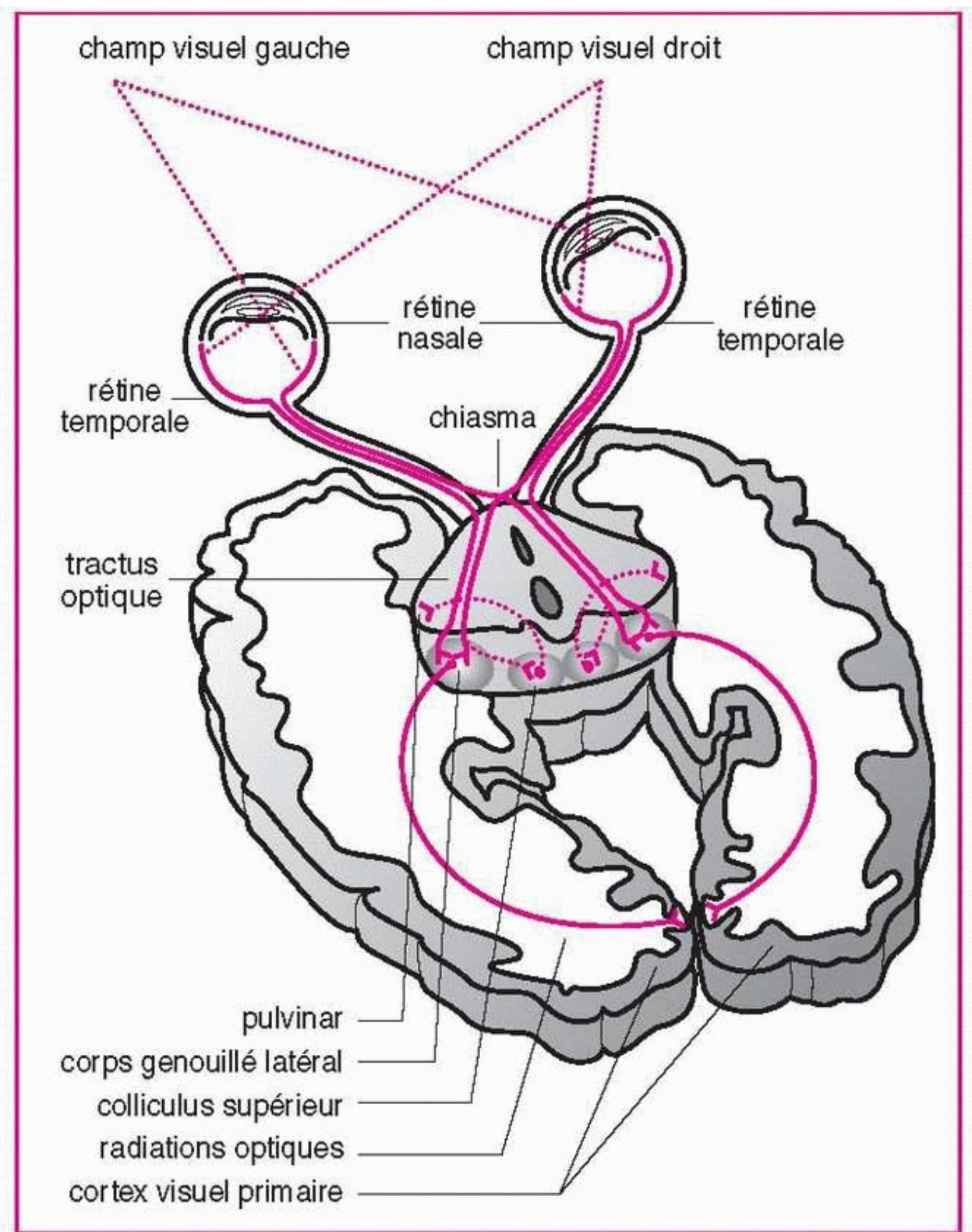


Figure 2.63 Voies visuelles.

Les informations issues de la rétine (a) sont transmises au corps genouillé latéral du thalamus par le nerf optique et de là au cortex visuel primaire. La projection est partiellement croisée au niveau du chiasma, la rétine temporale projetant du même côté alors que la rétine nasale projette à l'hémisphère opposé.

La voie visuelle principale est constituée par les axones des cellules ganglionnaires (*tractus* ou bandelette optiques) qui se terminent dans le *corps genouillé latéral du thalamus* (CGL ou noyau géniculé latéral). Les neurones du CGL projettent ensuite vers le cortex visuel primaire (cortex strié, aire 17, V₁) par l'intermédiaire des *radiations optiques* (Fig. 2.63). Il existe une topographie dans ces radiations optiques, de telle manière que la partie inférieure des radiations représente la partie supérieure du champ visuel controlatéral, alors que la partie supérieure conduit les informations issues de la partie inférieure du champ visuel controlatéral. Le cortex strié est situé de part et d'autre de la *scissure calcarine*. La partie située dorsalement par rapport à cette scissure (*cuneus*) reçoit les informations de la partie inférieure du champ visuel controlatéral, alors que la partie située ventralement (*gyrus lingual*) reçoit la partie supérieure du champ visuel controlatéral.

La disposition des voies visuelles permet de comprendre comment les lésions cérébrales entraînent des amputations plus ou moins étendues du champ visuel. Une lésion limitée de la rétine entraîne un *scotome*, c'est-à-dire une absence de vision dans une partie du champ visuel. La section complète du nerf optique entraîne évidemment une *cécité monoculaire*. Une lésion au niveau où les fibres du nerf optique croisent la ligne médiane, dans le chiasma, entraîne une perte de la vision dans les champs temporaux (*hémianopsie bitemporale*). Une lésion complète des voies visuelles situées en arrière de la région du chiasma (en particulier CGL, radiations optiques, cortex visuel) entraîne une perte de la vision dans les hémichamps visuels controlatéraux (*hémianopsie latérale homonyme*). En cas de lésion partielle, on observe une *quadrantanopsie*. La vision maculaire est, dans certains cas, épargnée (Fig. 2.64).

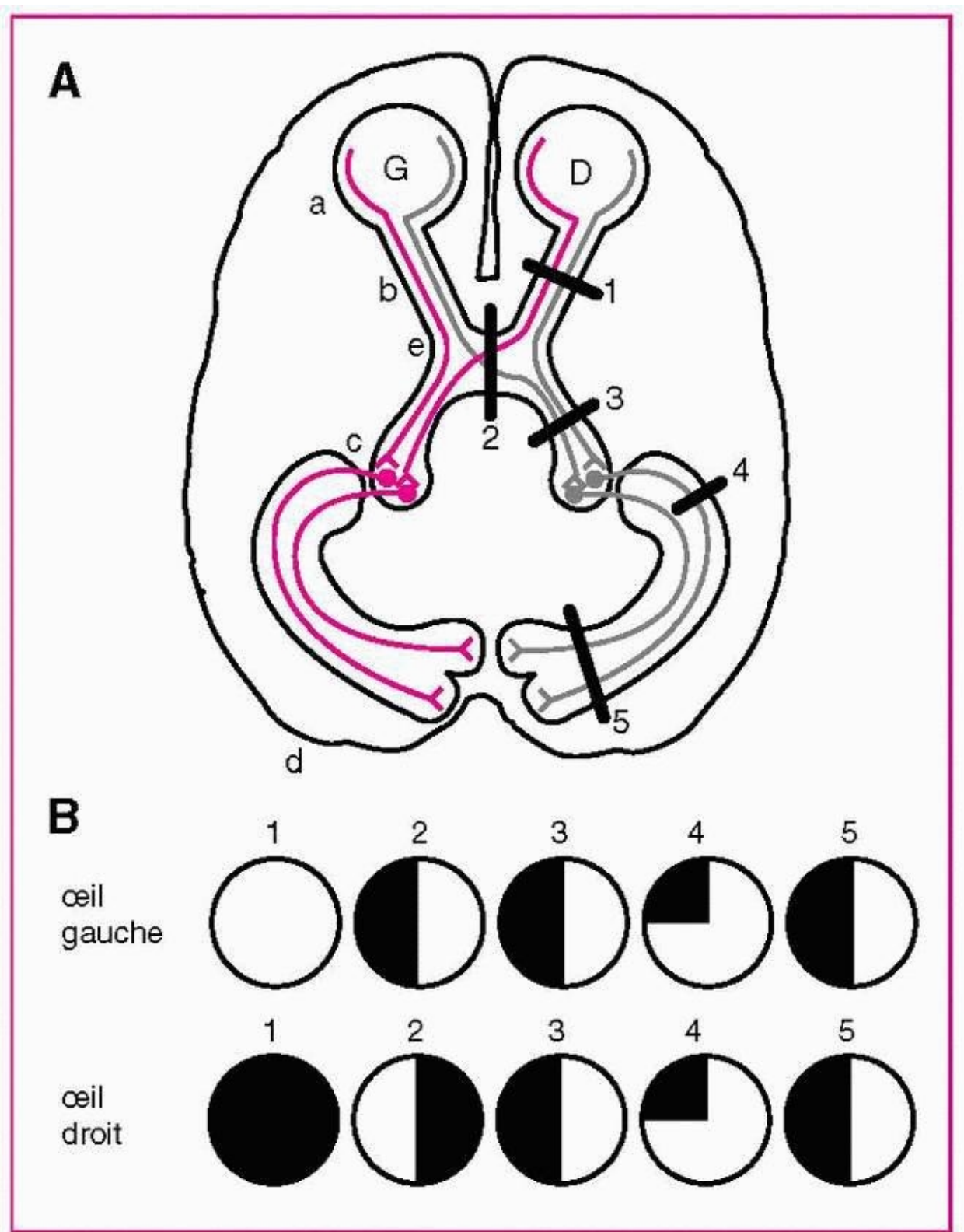


Figure 2.64 Conséquences des lésions sur les voies visuelles.

1. Lésion du nerf optique: cécité monoculaire

2. Lésion du chiasma: hémianopsie bitemporale

3. Lésion rétrochiasmatique (bandelettes optiques): hémianopsie latérale homonyme

4. Lésion partielle des radiations optiques: quadranopsie latérale homonyme

5. Lésion complète des radiations optiques: hémianopsie latérale homonyme

Le corps genouillé latéral est constitué par plusieurs couches de neurones. Les deux premières couches contiennent des neurones de grande taille (*magnocellulaires*), alors que les quatre autres couches contiennent des neurones de plus petite taille (*parvocellulaires*). Il existe une projection organisée de manière topographique entre la rétine et le CGL: le CGL possède une «carte» de la rétine (*organisation rétinotopique*). Les projections rétiniennes issues d'un œil se terminent dans le CGL, au niveau d'une des couches magnocellulaires et de deux des parvocellulaires. L'œil controlatéral projette vers les couches 1, 4 et 6, alors que l'œil ipsilatéral projette sur les couches 2, 3 et 5. Les cellules ganglionnaires de type Y innervent les couches 1 et 2, alors que les cellules de type X innervent les couches 3 à 6. La plupart des neurones du CGL projettent sur le cortex visuel, mais il existe aussi une population d'interneurones inhibiteurs (Fig. 2.65). Chaque neurone du CGL reçoit des afférences d'un petit nombre de cellules ganglionnaires. Dès lors, les neurones du CGL ont des propriétés voisines de celles des cellules ganglionnaires rétiniennes: ils sont aussi classés en cellules X ou Y, avec des champs récepteurs à centre *on* ou *off* (Fig. 2.66A).

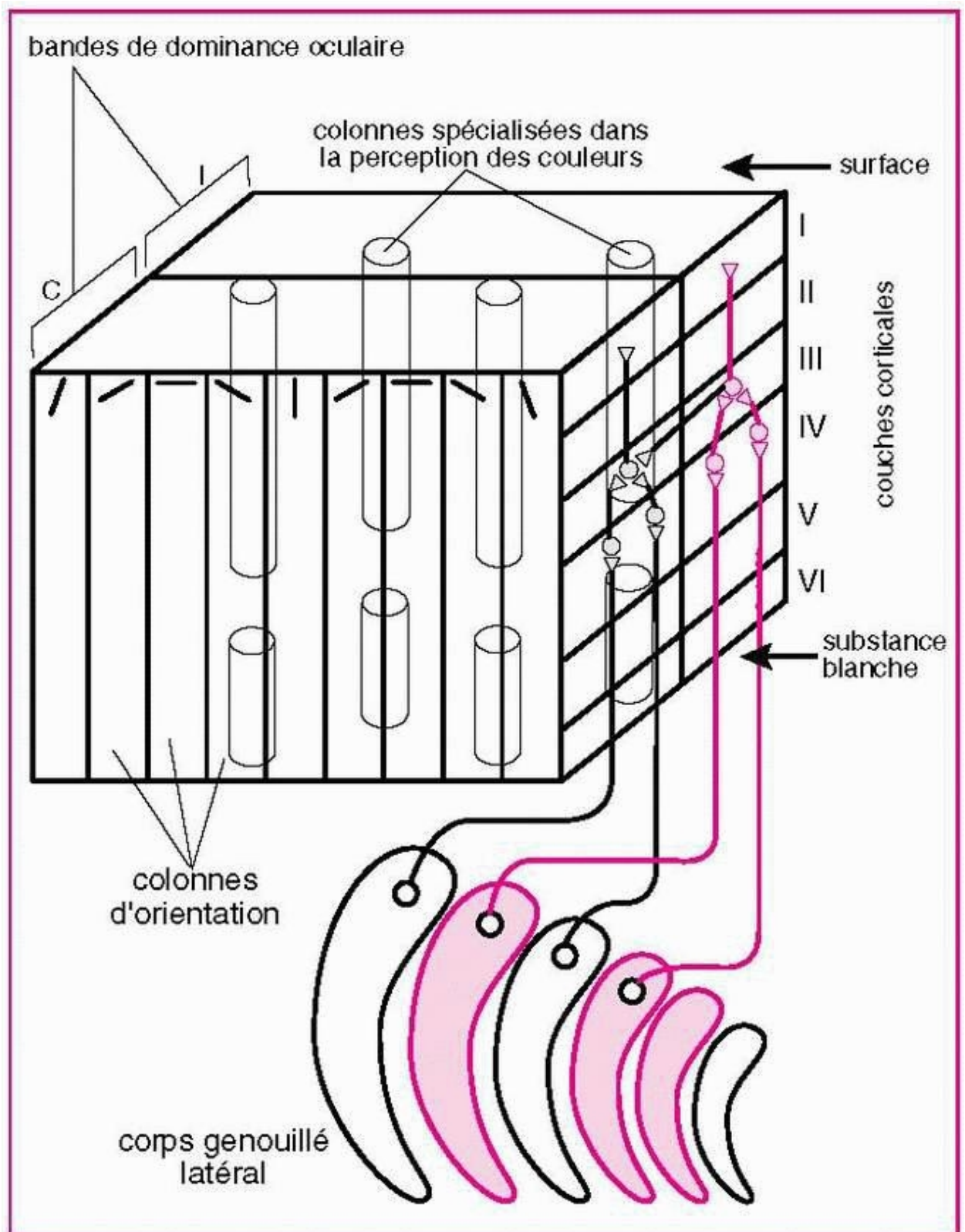


Figure 2.65 Organisation du cortex visuel primaire (cortex strié, aire 17 ou V).

Les afférences provenant du corps genouillé latéral se terminent dans la couche IV du cortex. Celui-ci possède une organisation horizontale (les couches de cellules numérotées de I à VI) et une organisation verticale. Cette dernière comprend les colonnes d'orientation qui font elles-mêmes parties des colonnes (ou plutôt des bandes) de dominance oculaire (C: afférences provenant de

l'œil controlatéral, l: afférences provenant de l'œil ipsilatéral). Enfin, il existe des colonnes de neurones spécialisés dans la perception des couleurs.

Le cortex visuel primaire reçoit les informations visuelles du corps genouillé latéral (Fig. 2.64). Le cortex visuel primaire est aussi appelé *cortex strié* (aire 17, V_1) car il possède une couche IV bien individualisée. Les axones originaires du corps genouillé latéral se terminent principalement dans cette couche IV, elle-même subdivisée en couches IV a, b et c.

Comme dans le système somesthésique, il existe au niveau de V_1 , une *cartographie de l'espace visuel*. Cette représentation est dite *rétinotopique*, dans la mesure où les différentes parties de la rétine (et donc de l'espace visuel qui nous entoure) sont représentées au niveau du cortex visuel primaire. Comme dans le cortex somesthésique, la représentation de l'espace visuel est non proportionnelle (ou non linéaire). La région limitée de la fovéa projette sur une surface beaucoup plus importante du cortex visuel qu'une région de la périphérie de la rétine d'égale surface. Ces comparaisons purement géométriques doivent être modulées en fonction de la densité des différents types de récepteurs. La densité des cônes et des cellules ganglionnaires dans la rétine est beaucoup plus élevée dans la fovéa qu'à la périphérie. En tenant compte de ce facteur, la représentation rétinotopique paraît nettement moins disproportionnée et plus «linéaire». La fovéa occupe une plus grande surface dans la projection corticale parce que le nombre de récepteurs et de cellules ganglionnaires est plus élevé dans cette région (*importance du territoire neuronal dévolu à la représentation point à point*).

Les différentes propriétés psychophysiques du stimulus visuel (couleur, contraste lumineux, mouvement) sont transmises simultanément aux neurones du cortex visuel. Les enregistrements électrophysiologiques, par microélectrodes, ont permis d'analyser les propriétés des neurones du cortex visuel primaire. Ces enregistrements ont fourni des données très précises sur la manière dont le cortex visuel primaire traitait l'information visuelle (Tab. 2.6). Ces travaux ont valu le prix Nobel à D. Hubel et T. Wiesel. Leurs travaux sont à la base de la compréhension des caractéristiques des champs récepteurs périphériques des neurones du cortex visuel. Ils ont démontré, de surcroît, les principes d'organisation des *colonnes corticales* (Fig. 2.65).

Corps genouillés latéraux	Couche magnocellulaire	Couche parvocellulaire	
V_1 (17)	Couche IV _B	Tâches	Intertâches
V_2 (18)	Bandes épaisses	Bandes minces	Interbandes
Nature du stimulus visuel	Réponse neuronale, niveau d'activité		
Intensité	<i>haut</i>	<i>bas</i>	<i>bas</i>

Localisation	<i>bas</i>	<i>bas</i>	<i>haut</i>
Couleur	<i>bas</i>	<i>haut</i>	<i>moyen</i>
Mouvement	<i>haut</i>	<i>bas</i>	<i>moyen</i>
Orientation	<i>moyen</i>	<i>bas</i>	<i>haut</i>

Si un stimulus lumineux de forme rectangulaire (une «barre» ou une «bande»), situé dans une orientation adéquate est projeté dans le *champ récepteur* du neurone, il déclenche une forte excitation. On l'appelle le *champ récepteur excitateur*. À l'inverse, des régions voisines auront un effet *inhibiteur*. Il s'agit d'un *champ récepteur inhibiteur*. Si la barre est perpendiculaire à la direction optimale, aucune réponse neuronale n'est obtenue. Les neurones possédant des *champs récepteurs simples* donnent des réponses particulièrement nettes lors de stimulations lumineuses possédant des zones éclairées et sombres bien contrastées et représentées selon une orientation particulière.

Hubel et Wiesel ont classé les *champs récepteurs* des neurones du cortex visuel en trois catégories: *simples*, *complexes* et *hypercomplexes*. Les neurones de la couche IV ont surtout des *champs récepteurs* (c'est-à-dire des portions du champ visuel) de type simple. Ils sont organisés soit de façon concentrique (comme les *champs récepteurs* des neurones du corps genouillé latéral) soit en bandes *on* et *off* alignées parallèlement. Un *champ récepteur simple* est constitué d'une bande dans laquelle la stimulation lumineuse excite le neurone cortical enregistré, et d'une bande située parallèlement où la stimulation inhibe au contraire le neurone (Fig. 2.66B).

Dans d'autres couches corticales, les neurones ont des *champs récepteurs* de type *complexe* ou *hypercomplexe*. Dans le type *complexe*, les *champs récepteurs* sont toujours constitués de bandes parallèles mais, dans ce cas, l'excitation maximale du neurone est obtenue lorsque la bande se déplace. De plus, les bandes sont en général inclinées. Dans le type *hypercomplexe*, le stimulus le plus efficace est une forme complexe (telles des bandes qui se rencontrent à angle droit) qui se déplace.

Ces analyses fines des propriétés des *champs récepteurs* des neurones du cortex V_1 révèlent une hiérarchie très élaborée entre les neurones des différentes couches et montrent une fois de plus un type d'*organisation laminaire* dans le cortex.

Toutefois, ces expériences ont mis en exergue un second principe d'organisation du cortex, celui des colonnes, perpendiculaires à la surface corticale. Lorsque l'on enregistre successivement les neurones corticaux situés dans une de ces colonnes (c'est-à-dire à l'intérieur d'une sorte de cylindre de cortex dont le grand axe est perpendiculaire à la surface corticale), on y constate une organisation verticale très précise: les *champs récepteurs* des neurones situés à l'intérieur du cylindre ont la même orientation axiale (les bandes excitatrices ou

inhibitrices ont la même organisation dans l'espace). Ces propriétés définissent ce que l'on appelle les *colonnes d'orientation*. De plus, les champs récepteurs des neurones dans une colonne sont localisés dans la même zone de la rétine (et donc de l'espace visuel). D'une colonne d'orientation à l'autre, l'orientation préférentielle du champ diffère d'environ 30 degrés.

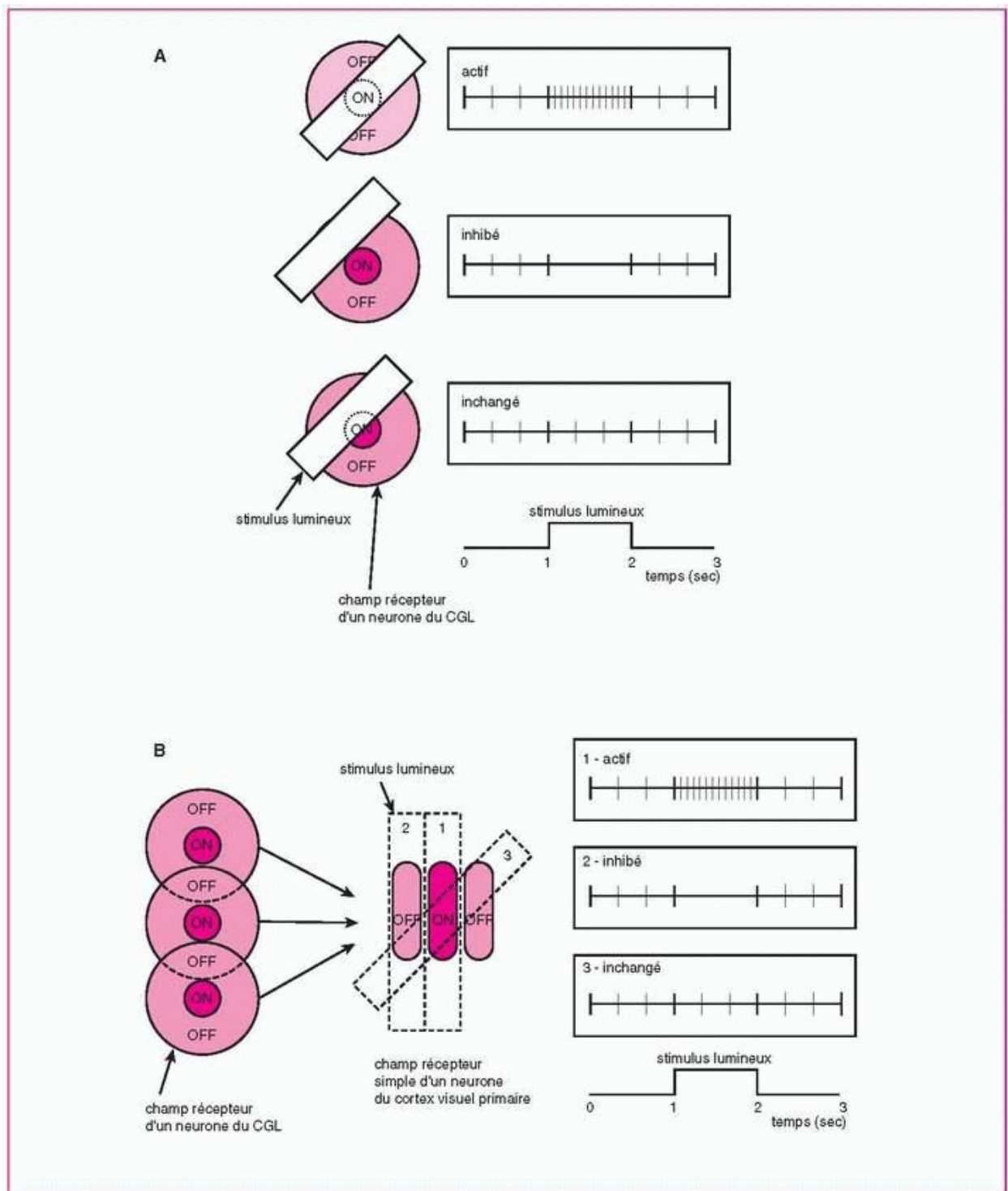


Figure 2.66 Neurones du corps genouillé latéral (CGL) et du cortex visuel primaire (17, V₁). A. Dans le cas du neurone du CGL, le champ récepteur est organisé de façon concentrique; centre «on» et couronne inhibitrice «off». Le passage d'un stimulus lumineux «à bords» (bande, barre) n'est actif que sur le

centre «on» du champ récepteur. B. Pour le neurone de V_1 , qui lie plusieurs champs récepteurs «concentriques, avec chevauchement» de cellules du CGL, le champ récepteur «on» est activé pour une orientation préférentielle des bords du stimulus (1). Il s'agit d'un neurone à champ simple (d'après Hubel et Wiesel).

Il existe un second système d'organisation en colonnes superposées à celui des colonnes d'orientation: c'est le système des colonnes de dominance oculaire (Fig. 2.65). Ces colonnes sont en réalité plutôt des bandes de cortex à l'intérieur desquelles les neurones sont excités par un stimulus provenant d'un des deux yeux. Dans les zones de transition entre ces bandes de dominance oculaire, les neurones sont excités de manière équivalente par des stimulus provenant de l'œil gauche ou de l'œil droit, ce qui permet une certaine intégration des messages pour la vision binoculaire. On considère les colonnes d'orientation comme étant un sous-ensemble des colonnes (ou bandes) de dominance oculaire.

Enfin, un troisième réseau de colonnes, superposé aux deux, a été mis en évidence. Il s'agit de colonnes dans lesquelles les neurones répondent exclusivement à la couleur du stimulus.

La vision des couleurs dépend de la présence de différents types de cônes dans la rétine, et ensuite de la capacité des cellules de type X à répondre de manière différentielle aux couleurs. De même, aux autres niveaux des voies visuelles, des neurones sont capables de répondre de manière préférentielle à certaines couleurs, et pas à d'autres. Dans le cortex, ces neurones sont regroupés dans des zones cylindriques (*cortical pegs*).

L'information visuelle atteint également d'autres structures cérébrales:

- le *colliculus supérieur*: les neurones des couches superficielles du colliculus reçoivent une projection des cellules ganglionnaires de la rétine de types W et Y. Ils reçoivent également une projection du cortex visuel. Les couches superficielles du colliculus projettent sur différents noyaux thalamiques (*pulvinar*, CGL), et ainsi indirectement sur le cortex visuel. Il existe une représentation rétinotopique dans le colliculus (*vision sous-corticale*). Les neurones des couches superficielles sont particulièrement sensibles à des stimuli en mouvement. Toutefois, le rôle précis du colliculus dans la vision est mal connu chez l'homme. Les couches profondes colliculaires sont des zones de convergences multisensorielles (vision, audition, somesthésie). Le colliculus est aussi le siège d'une représentation motrice qui participe au contrôle de la position de la tête et des yeux. Cette convergence permet au colliculus de participer aux réponses réflexes déclenchées par l'apparition soudaine d'un stimulus visuel, auditif ou somesthésique, et d'orienter la tête et les yeux vers ce stimulus. Ces réponses réflexes impliquent des voies *tecto-réticulaires* et *tecto-spinales*;

- le *noyau suprachiasmatique* de l'hypothalamus contrôle certains rythmes circadiens;

- la *région prétectale* est mise en jeu dans le *réflexe pupillaire* à la lumière. Les informations visuelles atteignent les fibres préganglionnaires parasympathiques

du noyau d'Edinger-Westphal qui, à son tour, déclenche la constriction pupillaire.

La lésion bilatérale du cortex visuel primaire (V_1), surtout si elle englobe V_2 , entraîne une *cécité corticale*. Ces patients sont aveugles, mais quand on les y oblige, ils distinguent des stimuli visuels variés (mouvements ou différentes longueurs d'ondes). Lors de tests, ils ne sont pas conscients d'avoir vu, mais sont surpris que leurs réponses soient correctes.

Weiskrantz a dénommé ce phénomène «vue aveugle» (*blindsight*). Il résulte de la mise en jeu de connexions faibles entre les corps genouillés latéraux et les aires préstriées (V_3 , V_4 , V_5). Cette «vision résiduelle» a peu de chance, chez l'homme, d'avoir une origine purement sous-corticale.

Audition

Les systèmes auditifs et les systèmes d'équilibration partagent, dans une certaine mesure, des éléments labyrinthiques et transmettent leurs informations au cerveau par la VIII^e paire de nerfs crâniens. En revanche, leurs fonctions sont fort distinctes.

Le système auditif est capable de répondre aux sons. La plupart des sons perçus dans l'environnement naturel sont des sons complexes, constitués d'un mélange de sons purs. L'oreille humaine est sensible à des sons purs d'une fréquence de 20 à 20 000 Hertz environ. Le maximum de sensibilité de l'oreille se situe, dans la gamme des sons purs, entre 100 et 3 000 Hertz. Au seuil, l'intensité du son est par définition 0 décibel (dB). Des sons de plus de 100 dB peuvent détériorer gravement le système auditif. Les sons du langage articulé ont une intensité d'environ 65 dB.

Structure de l'oreille

Le système auditif, dans sa partie périphérique, est subdivisé en oreille externe, oreille moyenne et oreille interne (Fig. 2.67). *L'oreille externe* est séparée de l'oreille moyenne par le tympan. *L'oreille moyenne* contient de l'air. La chaîne des osselets connecte le tympan à la fenêtre ovale, qui marque la limite avec l'oreille interne. Les osselets comprennent le marteau, l'enclume et l'étrier. L'étrier s'insère dans *la fenêtre ovale*. Au-delà de la fenêtre ovale se situe une partie de la cochlée remplie de fluide, le vestibule. Le vestibule est en continuité avec une structure tubulaire, la rampe vestibulaire. Lors du déplacement du tympan sous l'effet d'un son, la chaîne des osselets se déplace et la base de l'étrier appuie sur la fenêtre ovale. Ce mouvement entraîne le déplacement du fluide situé dans la rampe vestibulaire, qui lui-même est transmis par la membrane basilaire, à la rampe tympanique. Grâce au système des osselets et de la cochlée, *les ondes sonores* qui atteignent l'oreille sont transformées en *un déplacement du fluide* situé dans les rampes.

L'oreille moyenne a également d'autres fonctions. Elle contient deux muscles, les muscles du marteau et de l'étrier, innervés respectivement par le nerf trijumeau (V) et le nerf facial (VII). La contraction de ces muscles diminue l'amplitude des mouvements de la chaîne des osselets, et réduit la sensibilité du système aux

sons, en particulier aux sons de basse fréquence. Ce dispositif diminue la perception de sa propre parole par le sujet qui parle, et atténue les risques de dommages au système auditif par les sons intenses de basse fréquence. Toutefois, l'inertie de ce système est assez grande, et il ne protège pas contre les sons de basse fréquence soudains, comme ceux produits par une explosion. Ces sons sont capables de léser l'appareil auditif. L'oreille moyenne est reliée au pharynx par la trompe d'Eustache. Celle-ci autorise l'équilibration des pressions entre l'oreille moyenne et l'extérieur. En cas d'infection de l'oreille moyenne, cette communication, si elle est obturée, cause gênes et douleurs. La fonction d'équilibration des pressions intervient au cours des changements d'altitude ou au cours de la plongée.

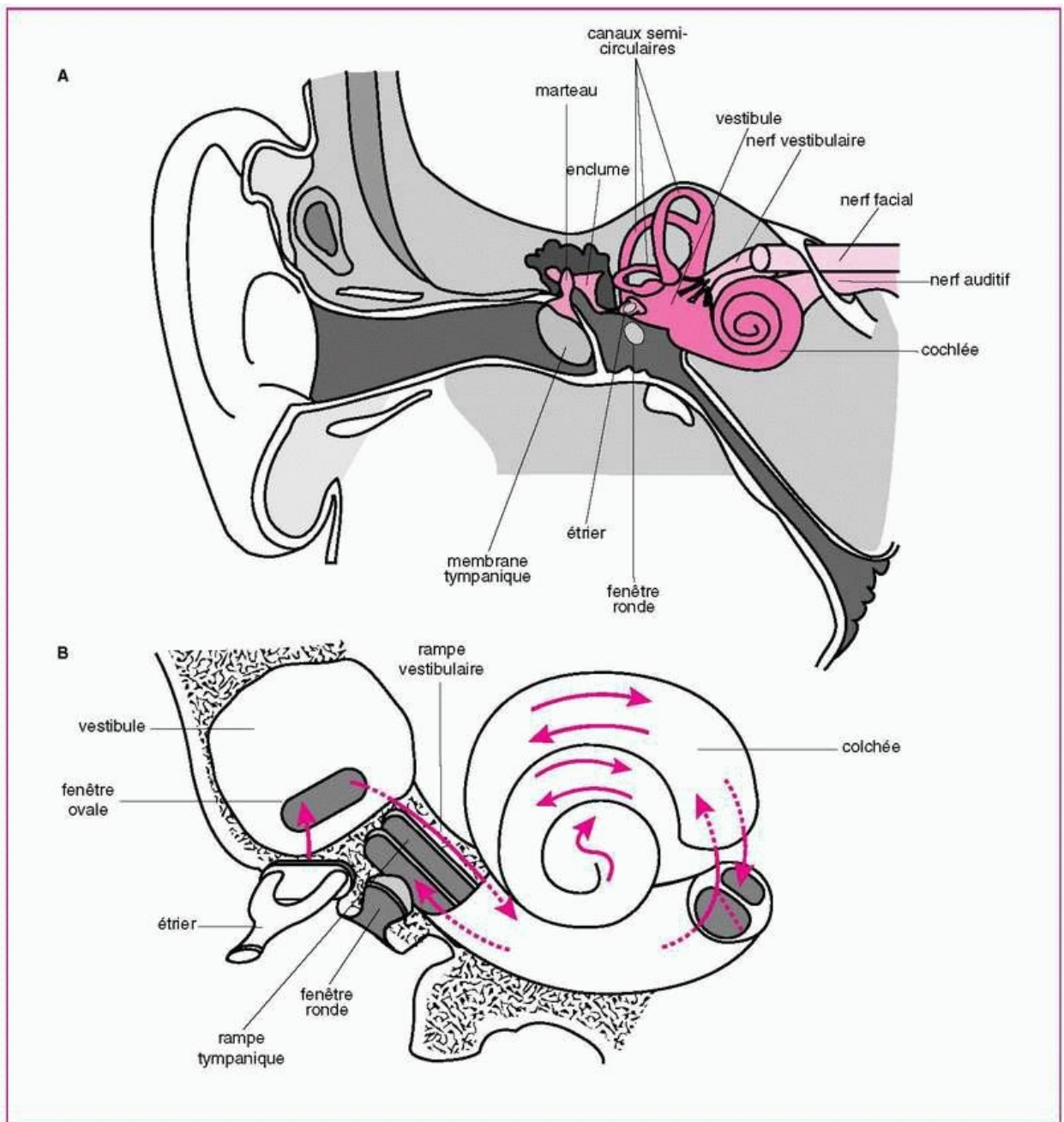


Figure 2.67 Organisation de la cochlée.

A. Coupe schématique de l'oreille. B. Vue à plus fort grossissement. Relations

entre les différents éléments de la cochlée.

L'oreille interne est constituée des *labyrinthes osseux* et *membraneux*. Ceux-ci comprennent la cochlée, d'une part, qui permet l'*audition*, et l'appareil vestibulaire, d'autre part, qui participe à l'*équilibration* (Fig. 2.67A et B). La cochlée a la forme d'une spirale dont la base est plus large que l'extrémité. Elle est constituée par plusieurs éléments (Fig. 2.67B): le *vestibule* est l'espace situé en regard de la fenêtré ovale, la *rampe vestibulaire* est en continuité avec le vestibule et la *rampe tympanique* en continuité avec la précédente. Leur point de rencontre est situé à l'extrémité de la cochlée (*hélicotrème*). La rampe tympanique, comme la rampe vestibulaire, est de forme spiralée et se termine au niveau de la *fenêtré ronde*. La partie membraneuse du labyrinthe cochléaire est le *canal cochléaire*. Il est aussi de forme spiralée, d'environ 35 mm de long, et est positionné entre les rampes vestibulaires et tympanique. Le canal cochléaire est limité respectivement par la membrane de Reissner, qui le sépare de la rampe vestibulaire, par la membrane basilaire, qui le sépare de la rampe tympanique et par la strie vasculaire (Fig. 2.68A).

La cochlée est remplie de fluide: la *pérylymphe* dans les rampes vestibulaires et tympanique et l'*endolymphe* dans le canal cochléaire. La pérylymphe ressemble, par sa composition chimique, au liquide céphalorachidien. La composition de l'endolymphe, en revanche, est différente, plus proche de celle du milieu intracellulaire, avec une forte concentration d'ions potassium (environ 145 mM) et une faible concentration de sodium (environ 2 mM). L'endolymphe a un potentiel positif de + 80 mV. Il existe une différence de potentiel transmembranaire considérable (environ 140 mV) pour les cellules situées dans l'endolymphe comme les cellules ciliées. L'endolymphe est sécrétée par la strie vasculaire.

L'*organe de Corti* transforme les sons en messages nerveux; il est situé dans le canal cochléaire et repose sur la membrane basilaire (Fig. 2.68B). Il est constitué de plusieurs éléments: trois rangées de cellules ciliées externes (environ 15 000 cellules), une rangée de cellules ciliées internes (environ 3 500 cellules), une membrane tectoriale et plusieurs catégories de cellules de soutien (*cellules de Hensen* et *cellules de Claudius*). La rigidité de l'ensemble de la structure est assurée par les piliers de Corti et la lame réticulaire. À leur extrémité, les cellules ciliées sont en contact, par leurs cils, avec la membrane tectoriale.

L'organe de Corti est innervé par des fibres nerveuses qui appartiennent à la partie cochléaire du VIII. Les 32 000 fibres auditives afférentes proviennent des cellules ganglionnaires du ganglion spiral. Ces fibres pénètrent dans l'organe de Corti et se terminent à la base des cellules ciliées. La très large majorité (90%) des fibres se terminent sur les cellules ciliées internes et le reste sur les cellules ciliées externes. Il y a donc *convergence* de plusieurs fibres afférentes sur chaque cellule ciliée interne, pendant que d'autres fibres afférentes innervent de nombreuses cellules ciliées externes.

L'organe de Corti reçoit également des fibres cochléaires efférentes qui se terminent sur les cellules ciliées externes et sur les fibres afférentes qui contactent les cellules ciliées internes (Fig. 2.69). Les fibres cochléaires efférentes proviennent du noyau olivaire supérieur. Elles exercent une action

inhibitrice et facilitent la discrimination des fréquences.

L'essentiel de l'information auditive tire son origine des cellules ciliées internes. La fonction des cellules ciliées externes est moins bien connue. Leur longueur est variable, et serait contrôlée par les fibres cochléaires efférentes. La variation de longueur des cellules ciliées externes modulerait, par un effet moteur, la sensibilité des cellules ciliées internes.

L'organe de Corti assure la *transduction* des ondes sonores en un message interprétable par le cerveau. Les oscillations du tympan produites par les sons entraînent des mouvements du fluide contenu dans les rampes vestibulaire et tympanique. Ces mouvements déplacent la membrane basilaire qui supporte l'organe de Corti. Le déplacement de la membrane basilaire et de la membrane tectoriale entraîne une inclinaison des cils des cellules ciliées. Lorsque les cils sont inclinés dans la direction du «plan grand cil», la cellule est dépolarisée, alors qu'elle est hyperpolarisée lors du mouvement inverse. Les changements de potentiel membranaire sont dus à des changements de conductance aux cations, au niveau de la membrane apicale des cellules ciliées. La différence de potentiel transmembranaire au niveau des cellules ciliées est de 140 mV. Un changement de conductance entraîne donc un large courant induisant un *potentiel de récepteur*. Ce potentiel de récepteur est enregistrable dans l'espace extracellulaire sous la forme du *potentiel cochléaire microphonique*, événement oscillatoire de même fréquence que le stimulus sonore. Il représente la somme des potentiels de récepteurs de plusieurs cellules ciliées.

Dépolarisées, les cellules ciliées libèrent un neurotransmetteur excitateur (glutamate ou aspartate). Ce transmetteur entraîne une excitation des fibres cochléaires afférentes qui établissent des synapses avec les cellules ciliées. Les mouvements oscillatoires de la membrane basilaire provoquent, ainsi, des décharges intermittentes des fibres afférentes cochléaires.

Cependant, la majorité des fibres cochléaires afférentes ne déchargent pas pour un son de fréquence donnée. L'élément déterminant pour qu'une fibre décharge est sa *position* dans l'organe de Corti. Un son de fréquence donnée produit des déplacements différents de la membrane basilaire à des emplacements différents le long de l'organe de Corti (Fig. 2.70). Les mouvements de la membrane basilaire sont maximaux près de la base de la cochlée pour des sons de haute fréquence, et maximaux près de l'apex pour les basses fréquences. La membrane basilaire se comporte comme un analyseur de fréquences de telle manière que des cellules ciliées différentes répondront à des sons de fréquence différente. De plus, les cellules ciliées diffèrent selon leur position dans l'organe de Corti par leurs propriétés biophysiques et la structure de leurs cils. L'ensemble de ces facteurs explique la présence d'une carte «tonotopique» sur l'organe de Corti.

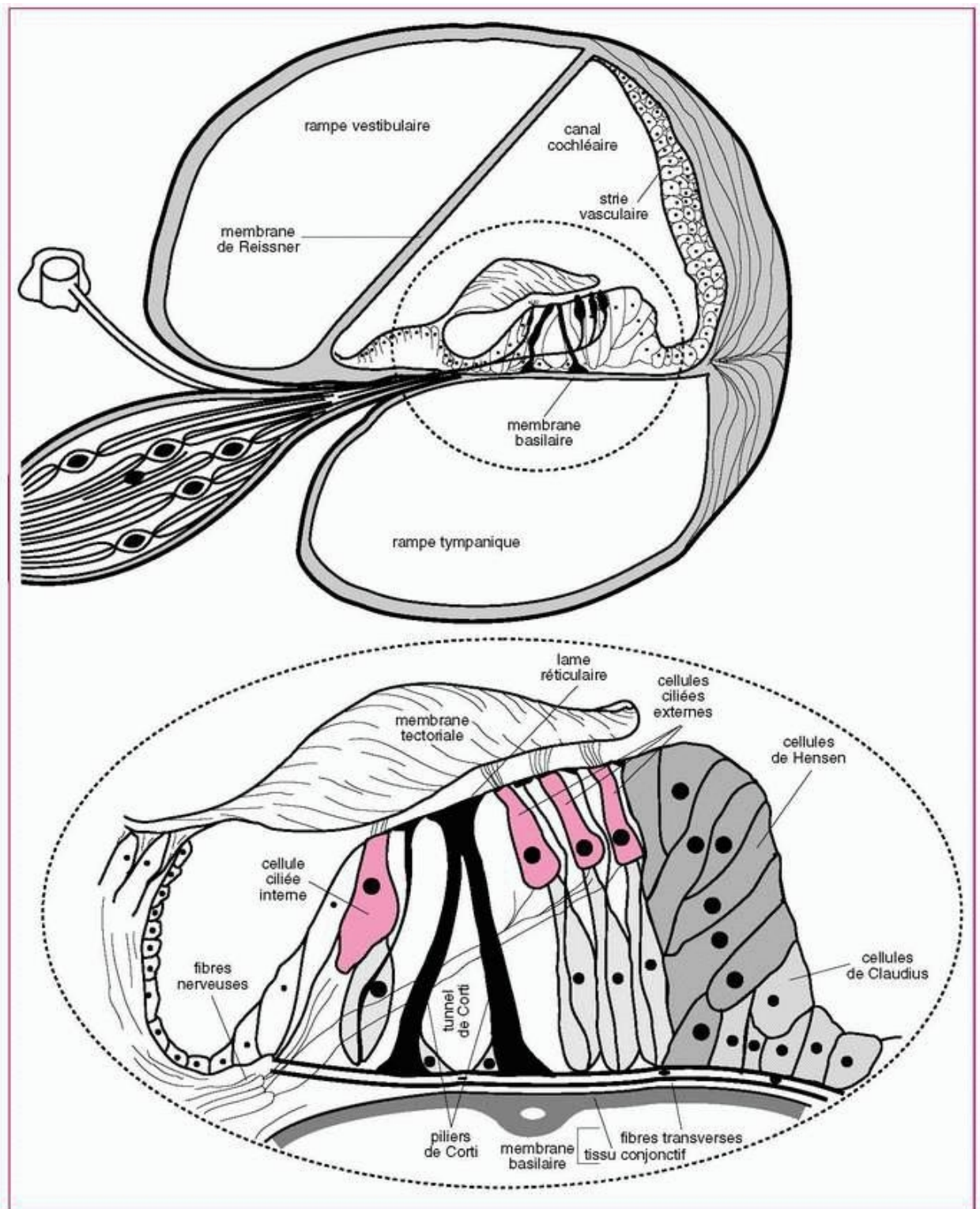


Figure 2.68 A. Structure microscopique de la cochlée. B. Organe de Corti.

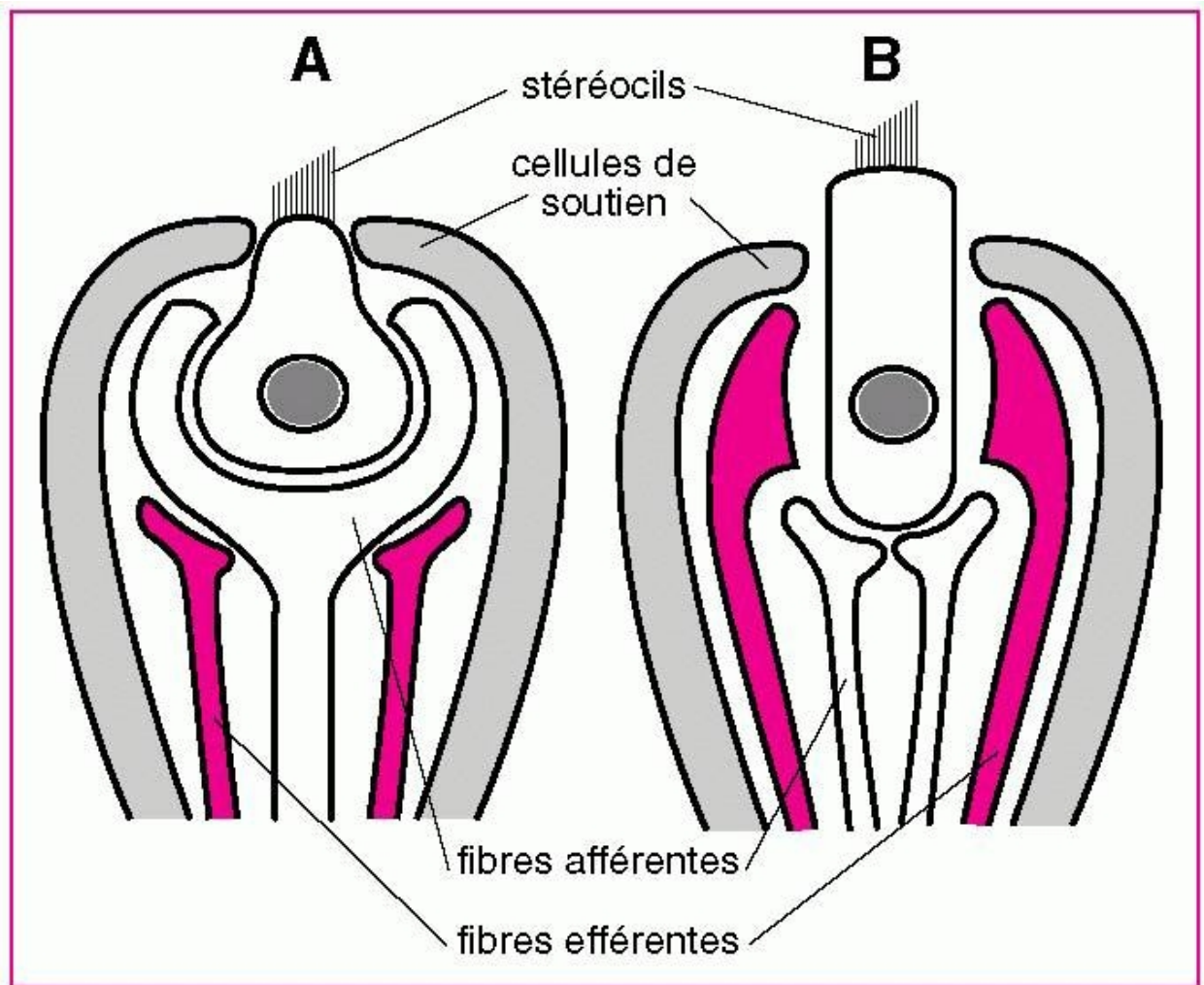


Figure 2.69 Cellules ciliées internes (A) et externe (B). Les fibres efférentes font synapse sur les fibres afférentes qui innervent les cellules ciliées internes, alors qu'elles font synapse directement sur les cellules ciliées externes. La flèche indique la direction du déplacement des cils qui entraîne une dépolarisation de ces cellules.

L'activité des cellules ciliées se traduit par des décharges dans les fibres afférentes primaires du nerf cochléaire. Les corps cellulaires de ces fibres sont situés dans le *ganglion spiral*, leurs terminaisons périphériques sont sur les cellules ciliées, et leurs terminaisons centrales dans les noyaux cochléaires du tronc cérébral. En fonction de sa position cochléaire, une fibre afférente a une fréquence de décharge maximale pour un son de fréquence particulière. Cette forme «d'accord» (*tuning*) correspond à la *fréquence caractéristique* de la fibre.

La décharge des fibres du nerf cochléaire «code» plusieurs paramètres du son. La durée du son est codée par la durée de l'activation de la fibre, l'intensité par le niveau de la décharge et par le nombre de fibres qui déchargent. La perception de la fréquence des sons nécessite un *traitement complexe* de l'information par le système nerveux, car la fréquence de décharge des fibres afférentes est limitée à, environ, 500 Hz. Il est nécessaire de recourir à l'information provenant de plusieurs fibres, chacune déchargeant en phase

avec le stimulus mais aussi à la localisation de l'information sur la cochlée. L'information provenant de la base de la cochlée correspond à des sons de haute fréquence, celle de l'apex à des sons de basse fréquence.

Voies auditives

Les fibres cochléaires afférentes établissent des synapses dans le bulbe, au niveau des noyaux cochléaires dorsal et ventral. Les neurones de ces noyaux projettent sur le *colliculus inférieur controlatéral*, par l'intermédiaire du *lemnisque latéral*. Du colliculus inférieur, les neurones projettent sur le corps genouillé médian du thalamus (ou noyau géniculé médian), et lui-même projette sur le cortex auditif (*aire 41*), situé dans le lobe temporal (Fig. 2.32B). D'autres voies, passant par les noyaux olivaires supérieurs, assurent une projection bilatérale des informations auditives vers le lemnisque latéral. Enfin, il existe des voies descendantes issues du cortex auditif et du colliculus inférieur qui innervent les niveaux des voies auditives situés plus bas.

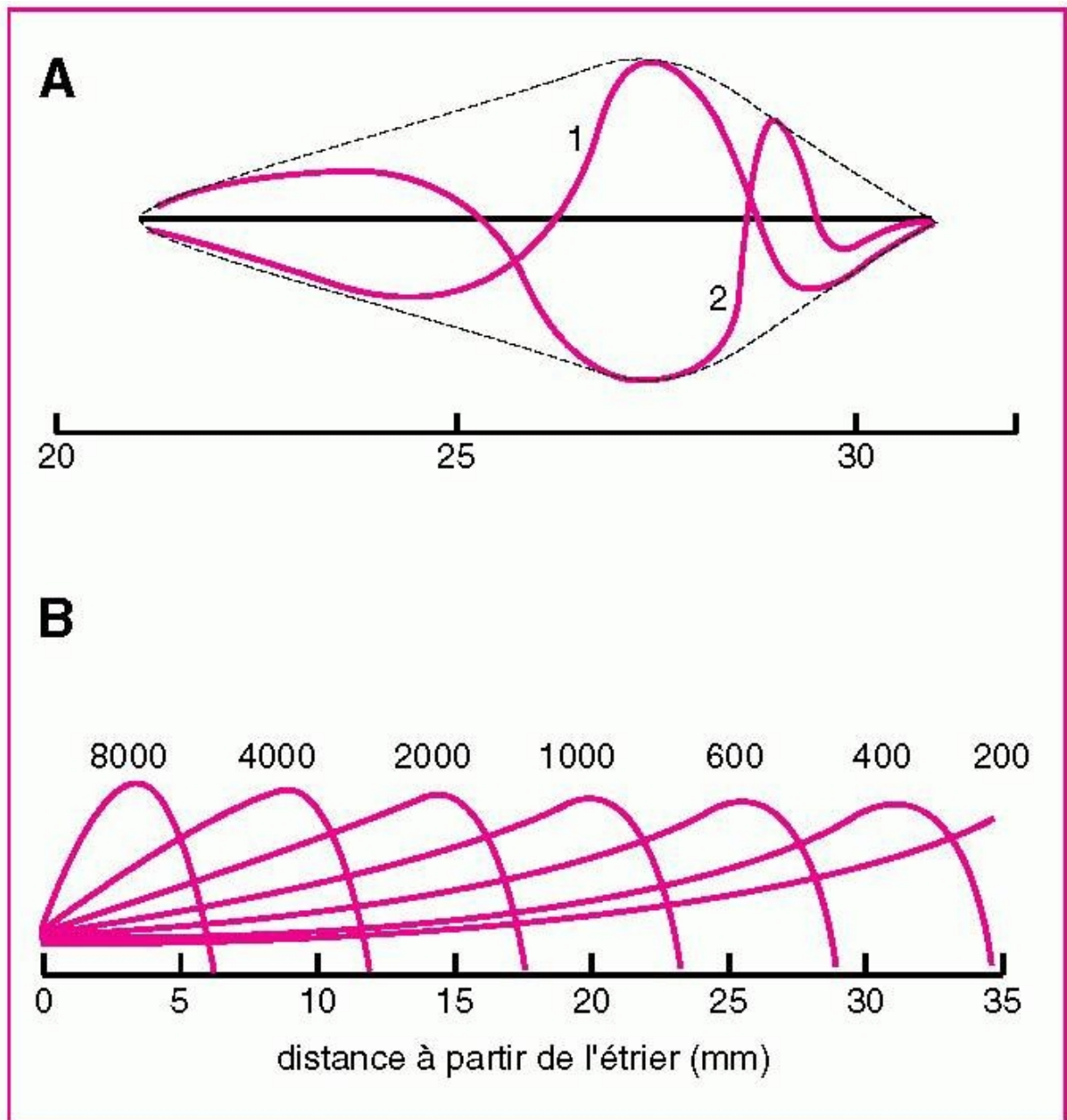


Figure 2.70 A. Déplacement de la membrane basilaire, à deux moments différents, produits par un son de 200 Hz. La ligne pointillée représente l'enveloppe des pics de ces déplacements à ces différents moments (1 et 2).

B. Localisation sur la membrane basilaire de la zone de vibrations maximales produites par des sons d'une fréquence de 200 à 8 000 Hz.

Les neurones des différents relais des voies auditives répondent aux sons avec des courbes de fréquence caractéristiques. Il existe des *cartes tonotopiques* à tous les niveaux des voies auditives: noyaux cochléaires, colliculus inférieur, corps genouillé médian, cortex auditif.

La plupart des neurones des voies auditives, au-dessus des noyaux cochléaires, répondent à la stimulation des deux oreilles; ils ont des *champs récepteurs binauraux*. Cette propriété contribue à la *localisation* des sons. Le système

auditif utilise à la fois les différences de temps d'arrivée des sons aux deux oreilles et les différences d'intensité des sons dans les deux oreilles pour les localiser dans l'espace.

Le cortex auditif primaire (*aire 41*) contient des cartes tonotopiques. Cependant, les neurones de ce cortex ont la capacité, au-delà de la simple analyse, d'opérer un traitement subtil de l'information auditive. Ainsi, certains neurones sont activés en fonction de la modulation des sons (amplitude ou fréquence). Ces caractéristiques sont encore plus marquées pour les cellules des aires corticales secondaires (42 et 43). Le cortex auditif possède aussi une organisation en *colonnes neuronales*; certaines répondent à des sons de mêmes fréquences, d'autres sont activées préférentiellement par des sons provenant des deux oreilles ou d'une seule oreille.

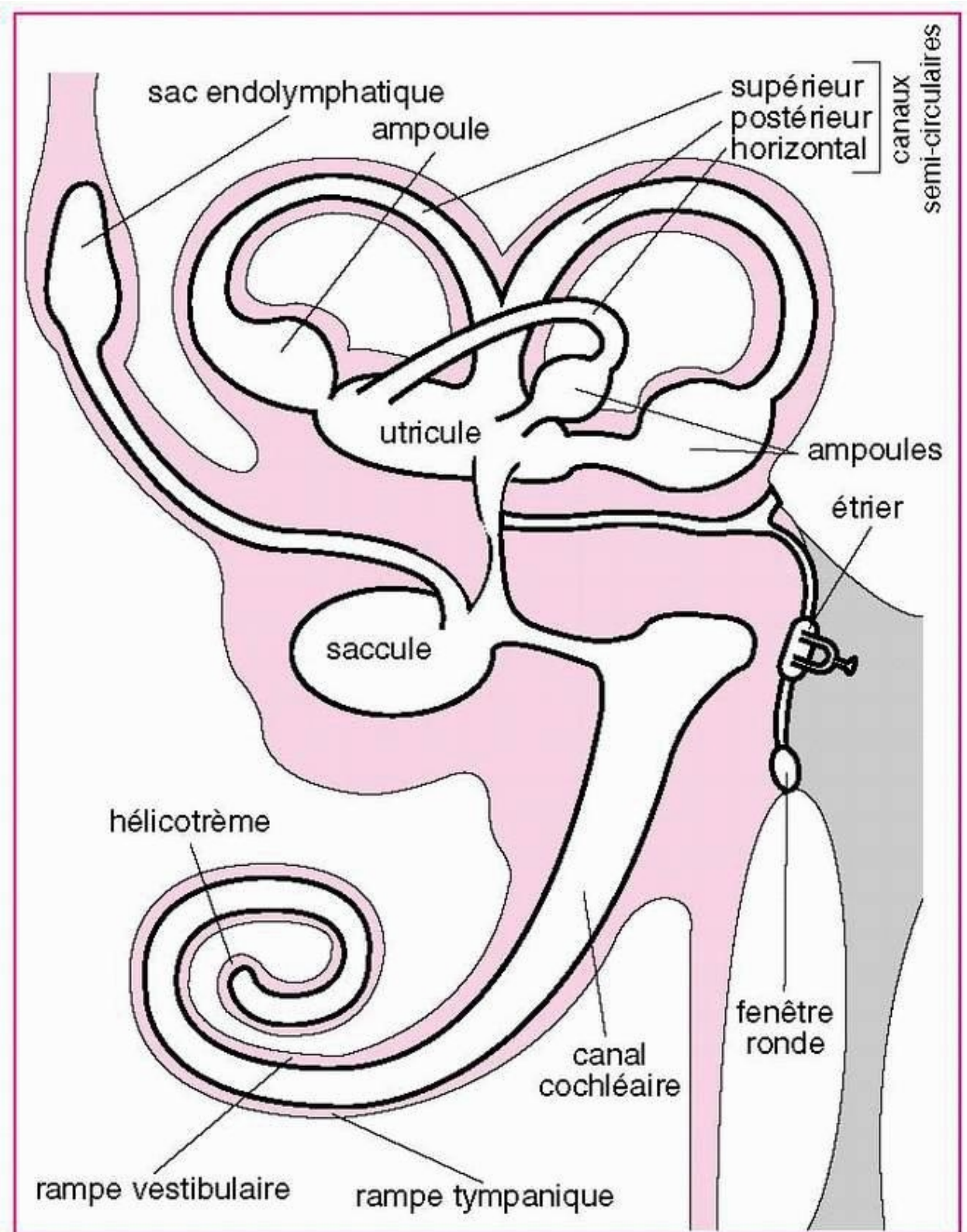


Figure 2.71 Représentation schématique de la structure du système vestibulaire.

Les lésions unilatérales du cortex auditif ont peu d'effet sur la perception des sons. Les lésions bilatérales entraînent une perturbation des capacités de localisation des sons et de la perception de la parole. En revanche, la discrimination de la fréquence ou de l'intensité des sons est faiblement altérée. Ces fonctions dépendent d'autres structures, en particulier du colliculus inférieur.

Une surdité unilatérale est due à une lésion de la perte périphérique de l'appareil auditif, mais non à des lésions des voies auditives centrales. On explore l'audition grâce à l'audiogramme. Dans cet examen, les seuils perceptifs sont mesurés pour chaque oreille pour des fréquences de son différentes. On obtient une courbe des seuils en fonction des fréquences. Cette courbe, par comparaison avec celles établies chez des sujets normaux, contribue au diagnostic de la nature d'un déficit auditif. On utilise aussi des tests simples explorant la conduction osseuse de vibrations induites par un diapason (tests de Weber ou de Rinne). Ces derniers permettent de différencier une hypoacousie (ou une surdité) de *transmission* (oreille moyenne) d'une hypoacousie de *perception* (organe spiral, nerf cochléaire, voies centrales). Une telle situation est rencontrée dans le neurinome du VIII.

Équilibration, système vestibulaire

Le système vestibulaire détecte les accélérations angulaires et linéaires de la tête. Les signaux qu'il produit déclenchent des mouvements de la tête et des yeux, afin de maintenir une image visuelle stable sur la rétine, et d'ajuster la posture.

L'appareil vestibulaire (Fig. 2.71) correspond à une partie du labyrinthe membraneux, situé lui-même dans le labyrinthe osseux. Il est constitué de trois canaux semi-circulaires (horizontal, supérieur et postérieur) et deux organes otolithiques (utricule et saccule). Ils sont entourés de périlymphe et contiennent de l'endolymphe. Chaque canal semi-circulaire possède une partie renflée appelée *ampoule*. Les canaux semi-circulaires sont connectés avec l'utricule qui l'est avec le saccule. Enfin, le sac endolymphatique est connecté avec le saccule, et ce dernier communique avec la cochlée, ce qui permet la circulation de l'endolymphe.

Les trois canaux semi-circulaires sont disposés de telle manière qu'il existe une correspondance entre les plans dans lesquels ils sont situés des deux côtés de la tête (Fig. 2.72). Ainsi, les deux canaux horizontaux sont situés dans le même plan, de même que les canaux supérieur et postérieur.

L'ampoule de chaque canal semi-circulaire contient un épithélium sensoriel: la *crête ampullaire* (Fig. 2.73A et B). Cette crête est constituée de *cellules ciliées*, innervées par les fibres afférentes primaires du nerf vestibulaire, composante du VIII. Chaque cellule ciliée est équipée de *stéréocils* à son pôle apical, avec un *kinocil* (Fig. 2.74). Les cils sont contenus dans une structure gélatineuse appelée la *cupule*. Les mouvements de l'endolymphe produits par une *accélération angulaire* de la tête déplacent la cupule, et entraînent une déflexion des cils. En revanche, la cupule ne produit pas de réponse lors d'une accélération linéaire.

L'épithélium sensoriel des organes otolithiques est appelé la *macula* de l'utricule ou du saccule. Les cellules ciliées sont situées sous chaque macula, et englobées dans une masse gélatineuse. Dans le cas de la macula, cette masse gélatineuse contient de nombreux otolithes composés de *cristaux de carbonate de calcium*. Cette structure est appelée la membrane otolithique (Fig. 2.73B). Les otolithes augmentent la gravité spécifique de la membrane

otolithique jusqu'à environ le double de celle de l'endolymphe. De ce fait, la membrane otolithique est affectée par les *accélérations linéaires*, comme celle exercée par la *pesanteur*. En revanche, la membrane otolithique n'est pas affectée par les accélérations angulaires.

Lorsque les stéréocils s'inclinent en direction du cil le plus long - dans le cas des cellules ciliées vestibulaires, il s'agit du kinocil - la *conductance* de la partie apicale de la membrane cellulaire pour les cations augmente, et la cellule ciliée se dépolarise. Inversement, lorsque les cils s'inclinent dans la direction opposée, la cellule est hyperpolarisée. Les cellules ciliées libèrent de manière tonique un neurotransmetteur excitateur (glutamate ou aspartate) qui induit une décharge de base des fibres afférentes. Lorsque la cellule ciliée est dépolarisée, la libération du neurotransmetteur augmente, et la fréquence de décharge de la fibre afférente s'accroît. Inversement, lorsque la cellule ciliée est hyperpolarisée, la fréquence de décharge de la fibre afférente diminue.

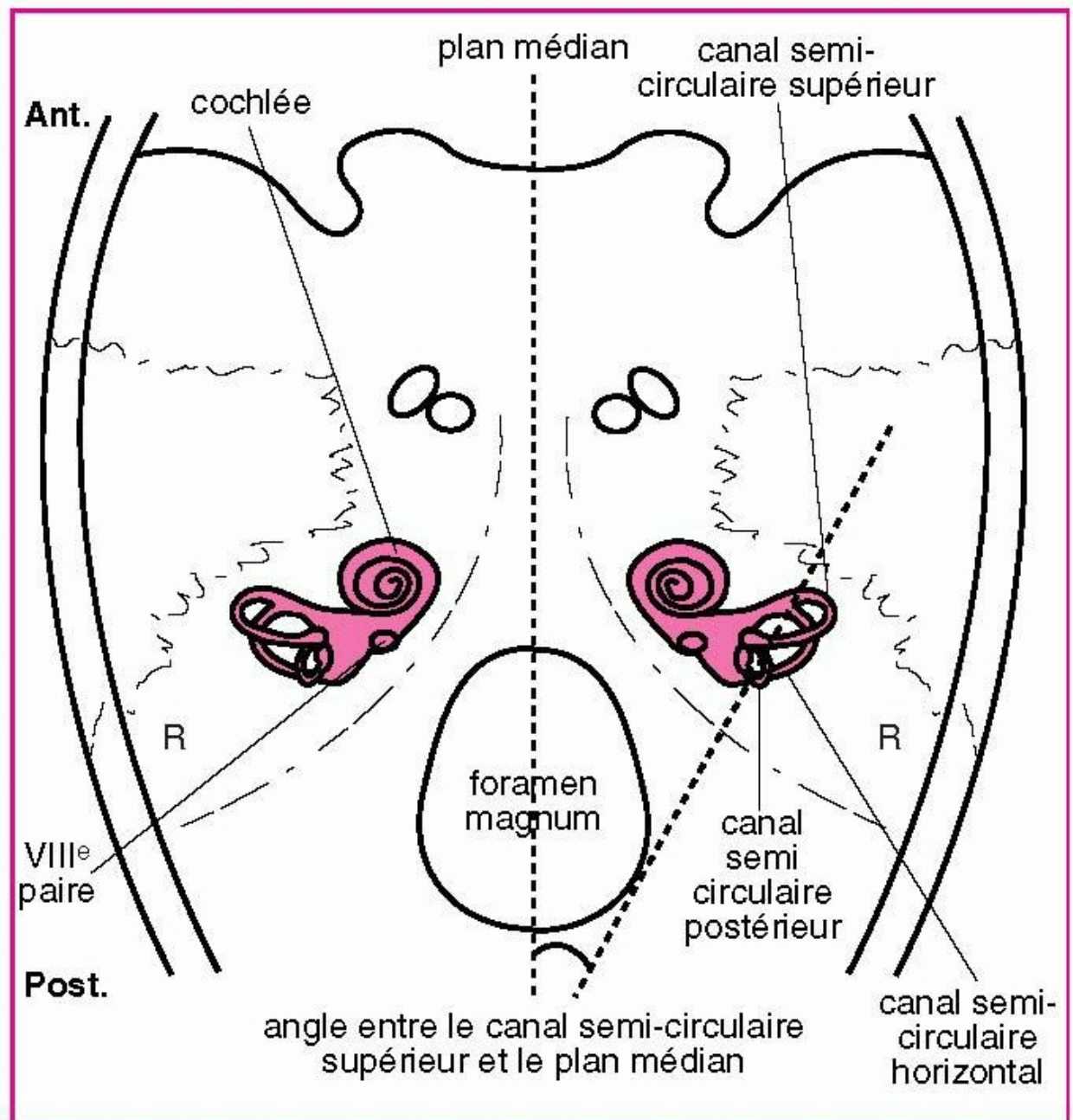


Figure 2.72 Orientation de l'oreille interne dans la base du crâne. R: rocher.

Les mouvements des cils au niveau des crêtes ampullaires des canaux semi-circulaires sont dus aux accélérations angulaires de la tête. Ces accélérations provoquent un mouvement de l'endolymphe. Du fait de son inertie, celle-ci se déplace par rapport à la paroi du labyrinthe membraneux. Ce déplacement déforme la cupule et entraîne l'inclinaison des cils. Au niveau des crêtes ampullaires, tous les cils sont orientés dans la même direction, vers l'utricule pour le canal horizontal, et dans la direction opposée à l'utricule pour les autres canaux. Ainsi, lors d'un mouvement rotatoire de la tête vers la gauche, l'endolymphe se déplace vers la droite. Ce mouvement de l'endolymphe entraîne, si l'on considère uniquement les canaux horizontaux, un déplacement des cils de l'ampoule du canal horizontal gauche vers l'utricule (*courant ampullolifuge*), et de ceux du canal droit dans la direction opposée à l'utricule (*courant ampullolipète*). En conséquence, la fréquence de décharge des fibres afférentes augmentera du côté gauche (inclinaison dans le sens du kinocil) et diminuera du côté droit.

Parmi les expériences sur le vestibule, une reste célèbre, celle de Ewald avec le «marteau pneumatique» sur le pigeon. Il implante, dans un canal circulaire donné, un système de compression (ou décompression) qui permet de créer un courant endolymphatique ampullolipète ou ampullolifuge. Il constate qu'à cette stimulation fait suite un mouvement réflexe de la tête et des yeux dans le plan du canal et dans la direction du courant endolymphatique. Il en déduit que la stimulation efficace pour chaque ampoule est la rotation de la tête dans le plan de son canal: horizontal, rotation latérale; postérieur, rotation transverse; antérieur, rotation sagittale.

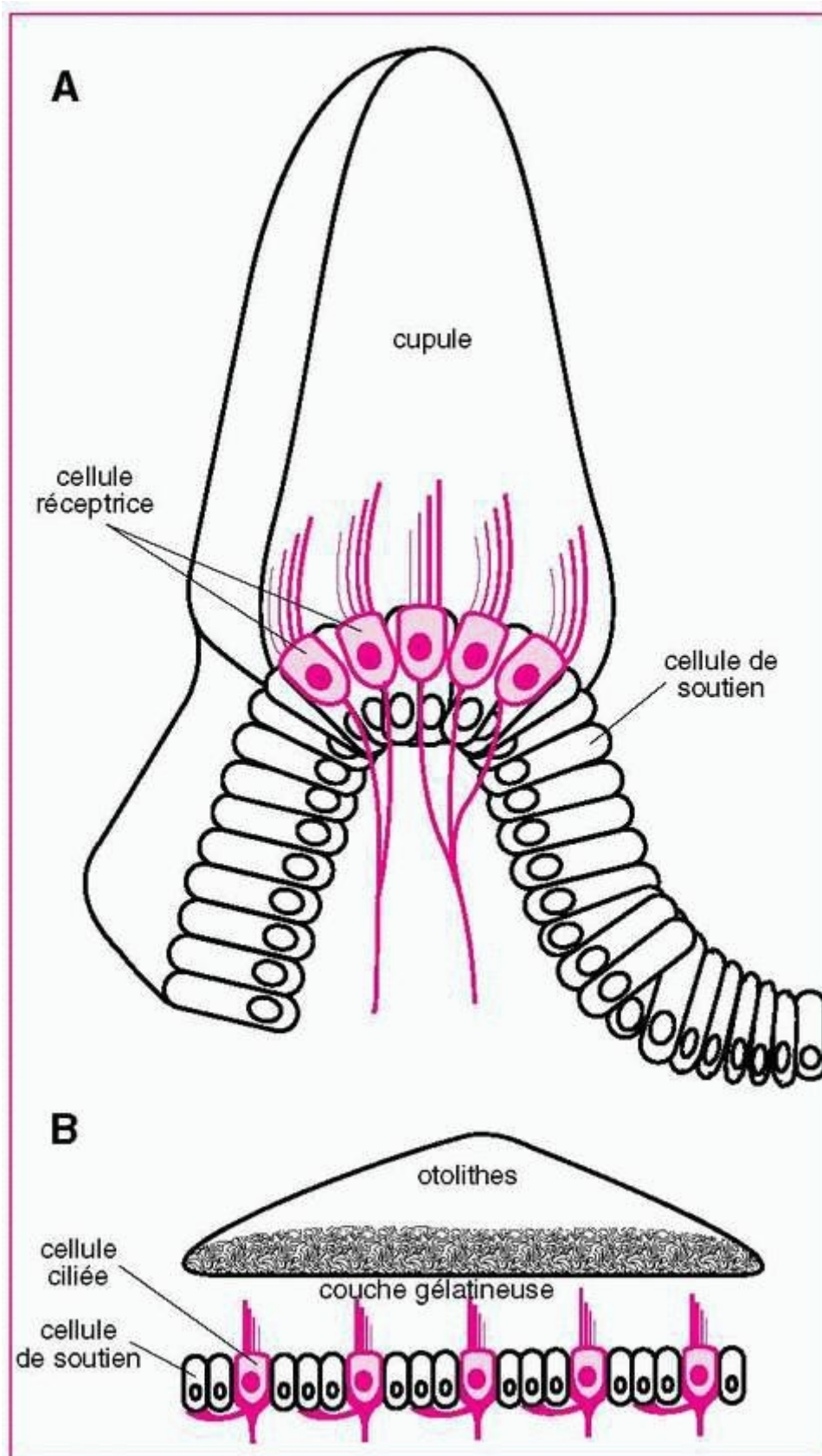


Figure 2.73 A. Structure de la crête ampullaire. B. Structure de la membrane otolithique (saccule).

Dans les organes otolithiques, la situation est différente car les cils ne sont pas

tous orientés dans la même direction. Lorsque la tête est inclinée, les membranes otolithiques modifient l'orientation des cils et, par voie de conséquence, la fréquence de décharge des fibres afférentes qui innervent les organes otolithiques.

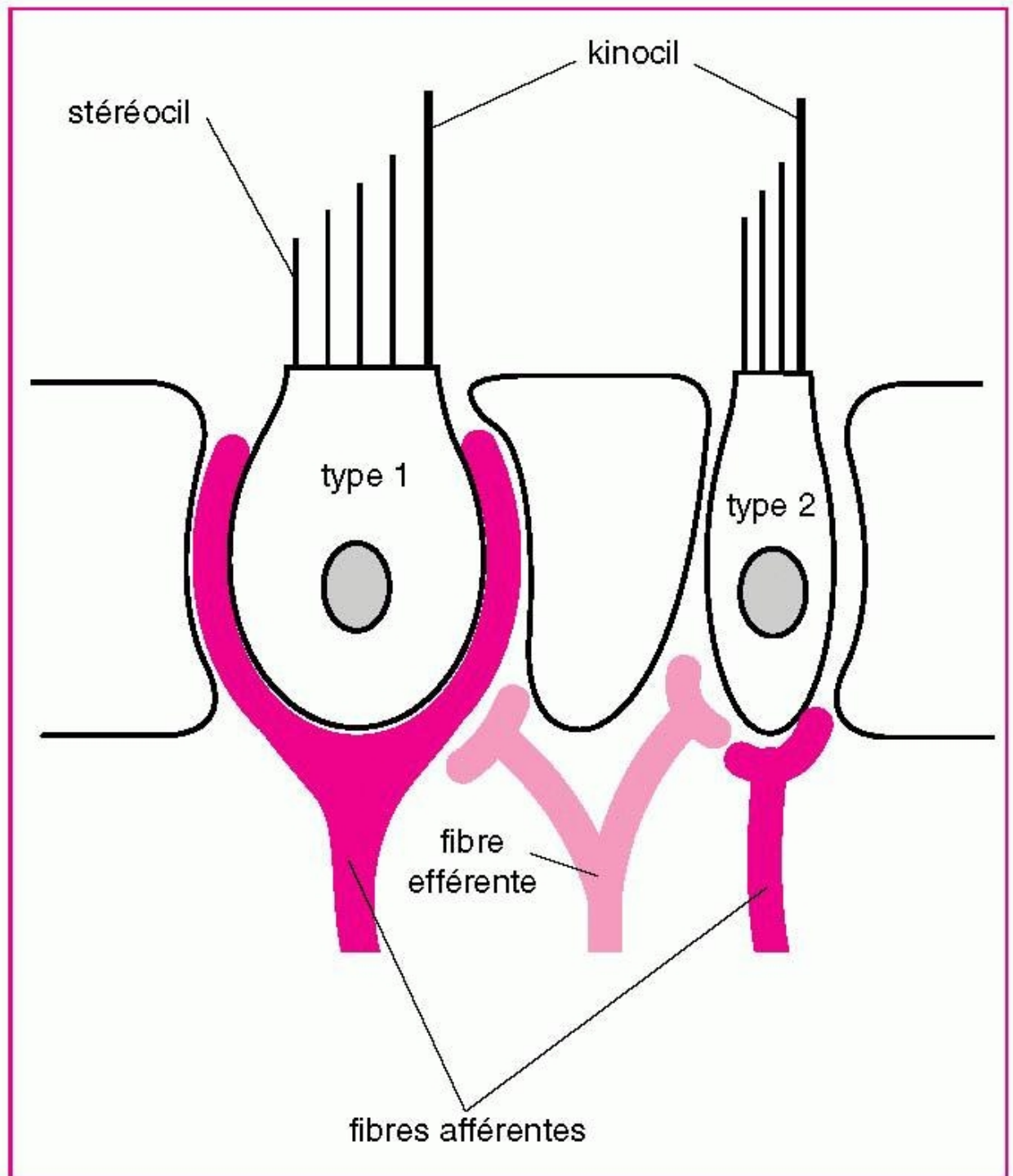


Figure 2.74 Cellules ciliées vestibulaires de type I et de type II.

Les fibres afférentes vestibulaires projettent vers le tronc cérébral par le nerf vestibulaire. Les corps cellulaires des neurones sont situés dans le ganglion de Scarpa (Fig. 2.75). Ce sont des neurones bipolaires, à axones myélinisés. Les fibres se terminent dans les noyaux vestibulaires, situés à la jonction bulbo-

pontique. Il existe plusieurs noyaux: supérieur, inférieur, latéral et médian. Les afférences provenant des ampoules se terminent surtout dans les noyaux supérieur, latéral et médian, alors que celles provenant des organes otolithiques se terminent plutôt dans les noyaux latéral et inférieur.

Les noyaux vestibulaires supérieur et médian projettent principalement vers les *noyaux oculomoteurs*. Ces projections sont impliquées dans le contrôle des mouvements oculaires (*réflexe oculovestibulaire, nystagmus*). Elles empruntent le faisceau longitudinal médian. Certains gagnent le groupe nucléaire de Cajal (noyau interstitiel), le noyau de Darkschewitch et ainsi le thalamus. Par ailleurs, les noyaux vestibulaires forment un ensemble avec le lobe flocculonodulaire du cervelet (archéocérébellum), essentiel pour le maintien de l'équilibre et du tonus. Sur le versant descendant, les noyaux latéral et médian donnent naissance aux faisceaux vestibulospinaux latéral et médian, qui contribuent au contrôle des muscles posturaux et du cou, à celui des mouvements réflexes de la tête et, donc, également à l'équilibre. Il existe, enfin, des projections vestibulaires vers les noyaux vestibulaires contralatéraux et la formation réticulée. Les fibres vestibulaires efférentes proviennent des noyaux vestibulaires (voir « Voies descendantes et contrôle de la motricité »).

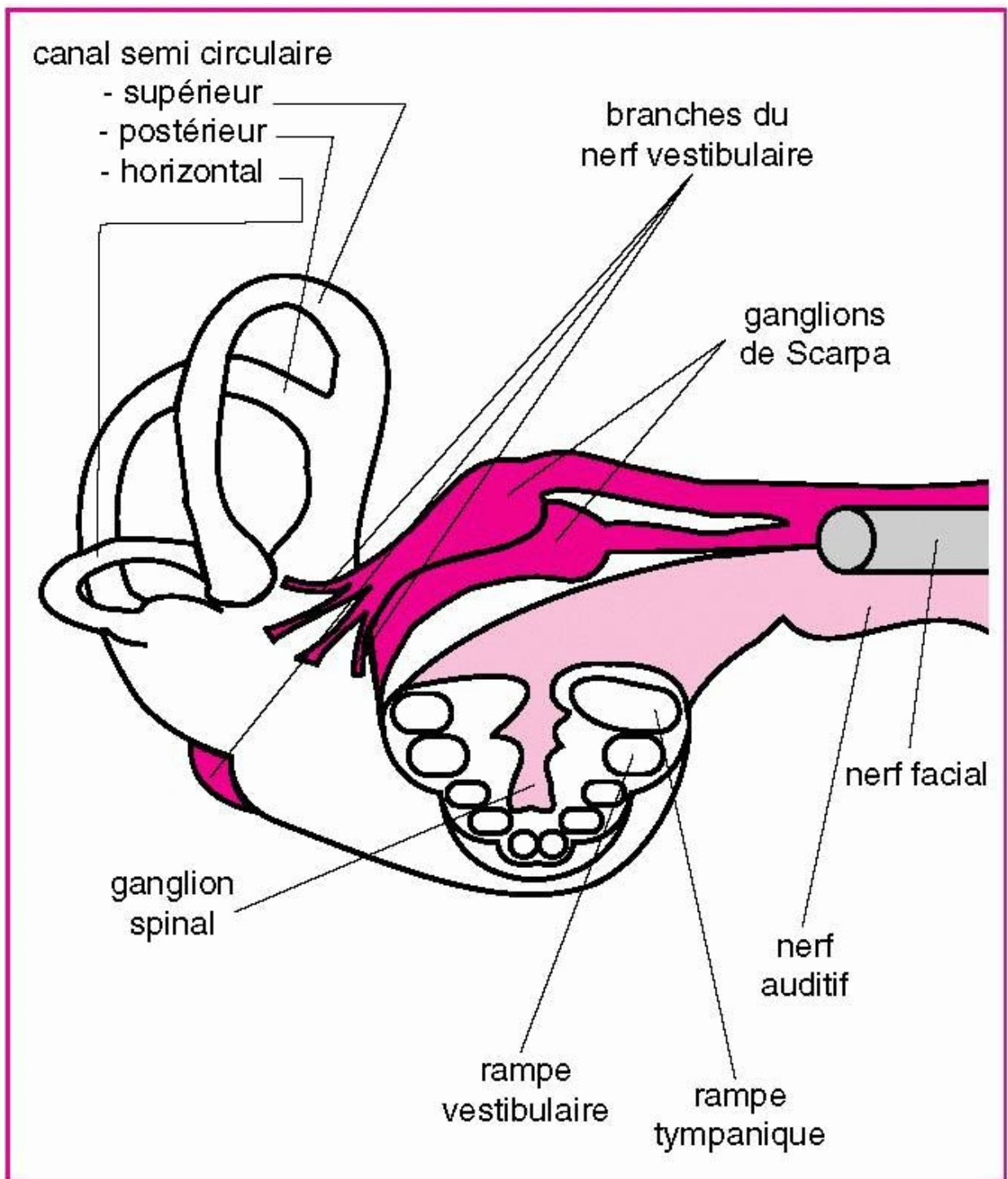


Figure 2.75 Structure de l'innervation des organes sensoriels labyrinthiques. Relation avec le nerf auditif et le nerf facial.

En clinique humaine, l'exploration de l'appareil vestibulaire fait appel à différentes épreuves: *tests de Barany*, *nystagmographie*. Dans les premiers, soit la stimulation vestibulaire est réalisée par l'application d'eau froide (action ampullolifuge) ou d'eau chaude (action ampullolipète), soit via un fauteuil tournant. La stimulation à l'eau froide induit un *nystagmus* avec une secousse lente du côté stimulé et une rapide du côté opposé; il apparaît, en outre, une latéropulsion, toujours ipsilatérale à la stimulation, avec sensation de vertiges et

nausées. Cette exploration est indispensable dans diverses pathologies telles que: syndrome de Ménière, atteintes infectieuses ou traumatiques du rocher, neurinome du VIII, altérations médicamenteuses (streptomycine).

Goût

Le sens du goût est fondé classiquement sur la détection de quatre saveurs fondamentales: *salé, acide, sucré et amer*. Celle-ci dépend de la présence de chémorécepteurs situés dans les *papilles gustatives*. L'homme moyen possède de 2 000 à 3 000 papilles, mais il y a des exceptions allant de 500 à 20 000, explication possible des «surdoués du goût». La papille (*olive de goût*) est constituée de 50 à 150 cellules réceptrices et de cellules de soutien. La partie apicale des cellules chémoréceptrices possède des microvillosités qui bordent l'orifice de la papille. Les cellules chémoréceptrices établissent des contacts synaptiques à leur base avec des fibres afférentes primaires. Il existe deux types de cellules chémoréceptrices: l'une avec des vésicules synaptiques à centre dense, et l'autre avec des vésicules rondes claires. Les cellules chémoréceptrices ont une durée de vie courte, d'environ 10 jours. Elles sont renouvelées en permanence par différenciation de cellules situées à la base de la papille.

La détection des molécules se fait par *diffusion* au travers de l'orifice de la papille, à partir de la couche de liquide qui recouvre la langue. Le contact avec les molécules stimulatrices entraîne un changement de conductance et la genèse d'un *potentiel de récepteur*. La dépolarisation concomitante provoque une ouverture des canaux calciques potentiels dépendants. L'entrée de cations Ca^{++} facilite la libération d'un neurotransmetteur excitateur qui déclenche un potentiel synaptique dans la fibre afférente primaire. Si le seuil est atteint, des potentiels d'action sont transmis au système nerveux central.

La façon dont le stimulus du goût, c'est-à-dire la substance dissoute, interagit avec la cellule réceptrice n'est pas univoque. La transduction utilise un vaste registre. Pour la *sensation salée*, le Na^+ utilise un canal particulier bloquable à l'*amiloride*, pour dépolariser la cellule réceptrice. Pour la *saveur acide* (ou aigre), ce sont les ions H^+ (dissociés de HCl) qui sont acteurs. Ils empruntent le même canal que le Na^+ (sensible à l'*amiloride*). À l'intérieur de la cellule, ils se fixent sur les canaux K^+ en les bloquant et augmentent la concentration du K^+ dans la cellule, c'est la source de dépolarisation. La *sensation sucrée* implique des récepteurs spécifiques. Le glucose (ou le saccharose) se fixe sur une protéine couplée à une protéine G. La cascade induite passe par l'activation de l'adénylcyclase, la formation d'AMPc puis de PKA. La PKA inactive les canaux K^+ , l'accroissement de K^+ intracellulaire est l'agent dépolarisant. La *saveur amère* est en rapport avec le goût des poisons, elle est liée, pour sa transduction, à deux possibilités: soit il s'agit de substances à amertume «forte», type quinine: la substance se fixe alors directement sur les canaux K^+ et les bloque et une dépolarisation s'ensuit; soit, pour d'autres amertumes, elle stimule une protéine réceptrice propre et couplée à une protéine G. Celle-ci enclenche l'activation de la phospholipase C et la formation d' IP_3 à partir de PIP_2 . L' IP_3 ouvre les canaux Ca^{++} du réticulum et le Ca^{++} ainsi mobilisé favorise l'exocytose du neurotransmetteur. Ici, il n'y a pas dépolarisation.

Le codage des différentes modalités gustatives n'est pas lié à des cellules réceptrices spécifiques. Une cellule chémoréceptrice répond à plusieurs modalités gustatives, mais est plus fortement inféodée à l'une qu'aux autres. La discrimination des modalités gustatives nécessite une analyse des caractéristiques du message provenant de populations de cellules chémoréceptrices.

Il existe plusieurs milliers de papilles gustatives, distribuées sur la langue, le palais et le pharynx; elles appartiennent à des types différents. La sensibilité des papilles dépend de leur situation sur la langue: le sucré est détecté par les papilles situées à la pointe de la langue, le salé et l'acide sur les bords, et l'amer vers la base (Fig. 2.76). Trois nerfs crâniens participent à l'innervation des papilles. La corde du tympan (branche du nerf facial VII) innerve les papilles des deux tiers antérieurs de la langue, le glossopharyngien (IX) innerve le tiers postérieur et enfin le pneumogastrique (X) innerve certaines papilles du pharynx et de la partie supérieure de l'œsophage. La partie centrale des fibres afférentes pénètre dans le bulbe et établit des contacts synaptiques dans le noyau du faisceau solitaire. De là, les neurones projettent vers le noyau ventralpostéromédian du *thalamus* (Fig. 2.32B). Les projections se font, ensuite, vers les aires gustatives du cortex cérébral, au niveau de l'aire de la face du cortex somesthésique primaire et de l'insula. Ces projections sont dans une large mesure ipsilatérales.

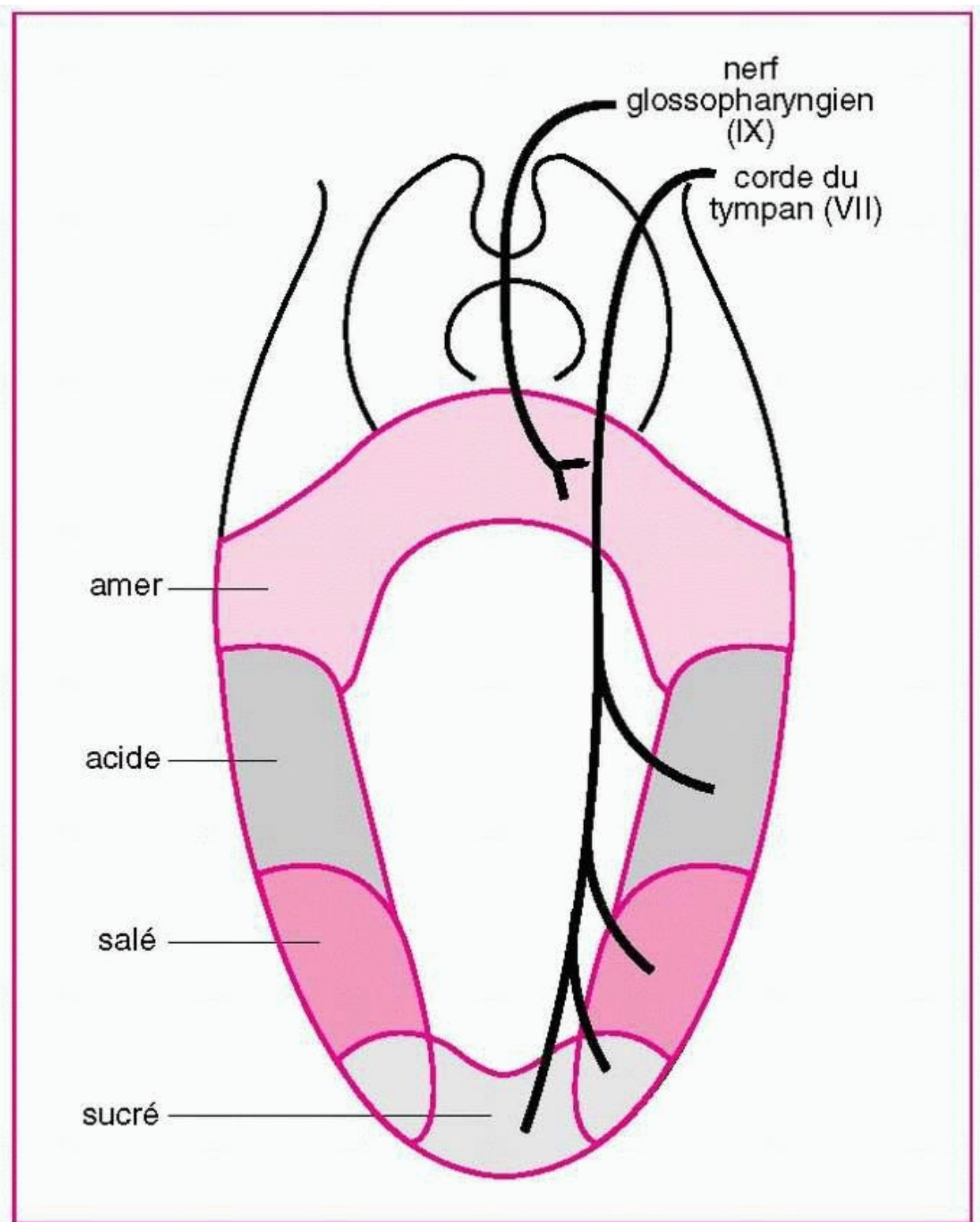


Figure 2.76 Topographie de la sensibilité aux quatre modalités gustatives fondamentales et innervation de la langue.

Olfaction

Le sens de l'olfaction est relativement peu développé chez l'homme (microsmie). Il a la particularité de ne pas comporter de relais synaptique obligatoire dans les noyaux du thalamus, contrairement aux autres modalités sensorielles.

La détection des odeurs est rendue possible par des *cellules chémoréceptrices*. Il s'agit de cellules bipolaires qui possèdent à leur pôle apical des cils capables de détecter les molécules odorantes dissoutes dans la couche de mucus. Ces cellules donnent naissance à un axone non myélinisé à leur pôle basal. Les axones de plusieurs cellules s'associent pour constituer des filaments nerveux qui pénètrent la base du crâne au travers de la lame criblée de l'ethmoïde. Les axones des cellules olfactives établissent des contacts synaptiques dans le bulbe olfactif avec les *cellules mitrales* et les *cellules à panache*. Les cellules chémoréceptrices olfactives sont, dans la muqueuse olfactive, situées dans la cavité nasale. La surface de la muqueuse est d'environ 10 cm², abritant environ 10 millions de récepteurs. Ces cellules sont remplacées de manière continue (durée de vie d'environ 60 jours).

Les molécules stimulantes sont amenées au contact de la muqueuse par le flux d'air dans la cavité nasale, puis se fixent de façon réversible à une protéine contenue dans le mucus qui recouvre la muqueuse. Il existe *6 ou 7 odeurs fondamentales*. Lorsque les molécules odorantes atteignent une cellule chémoréceptrice, elles se lient à leurs cils au niveau de protéines réceptrices particulières. Ces protéines sont couplées aux protéines G qui, stimulées, activent l'adénylcyclase. L'AMPC ainsi formé induit l'ouverture de canaux cationiques (Na⁺ et Ca⁺⁺). L'augmentation de conductances subséquentes engendre un potentiel de récepteur. Au seuil, il donne naissance à un potentiel d'action. Une cellule chémoréceptrice peut répondre à plus d'une odeur fondamentale. Le codage d'une odeur particulière dépend de la réponse d'une population de cellules chémoréceptrices, et de son analyse par le système nerveux central.

Le *bulbe olfactif* (Fig. 2.77), où se situe le premier relais des voies olfactives, contient trois types de neurones: les *cellules mitrales*, considérées comme principales, les *cellules à panache* et des *interneurones* (cellules granulaires et périglomérulaires). Les dendrites des cellules mitrales et des cellules à panache sont longues et se ramifient en formant les éléments postsynaptiques, les *glomérules olfactifs*. Les fibres olfactives afférentes, venant de la muqueuse olfactive, subissent aussi une ramification qui permet, au sein du glomérule, l'établissement de contacts synaptiques avec les dendrites des cellules mitrales et des cellules à panache. Il y a une convergence de nombreux axones olfactifs sur les dendrites des cellules mitrales. On estime à 50 millions, le nombre de cellules réceptrices olfactives mais leurs axones s'articulent avec seulement 50 000 cellules mitrales (convergence de 1 000 pour 1, soit dans un glomérule 25 000 axones olfactifs pour 25 cellules mitrales).

Le glomérule est un lieu majeur dans le *circuit de base* de l'olfaction. On y distingue une *triade synaptique* dont la fonction est déterminante, il s'agit de l'axone de la cellule olfactive (AO), de la cellule mitrale (CM) et de la cellule périglomérulaire (PG). L'agencement de AO (entrée) et CM assure la transmission entrée-sortie vers les voies olfactives centrales, l'articulation synaptique CM-PG intervient dans la modulation et le contrôle du transfert entrée-sortie. Ce contrôle s'exerce par le jeu des interactions réciproques entre la cellule principale et les interneurones intrinsèques. Ces derniers comprennent les PG mais aussi les cellules granulaires (G).

Les cellules granulaires et périglomérulaires sont des interneurons inhibiteurs. Elles forment des synapses réciproques dendrodendritiques avec les dendrites des cellules mitrales. Les cellules mitrales dépolarisent les cellules inhibitrices, qui forment des synapses avec elles. Cette dépolarisation libère le neurotransmetteur inhibiteur qui agit en retour sur la cellule mitrale.

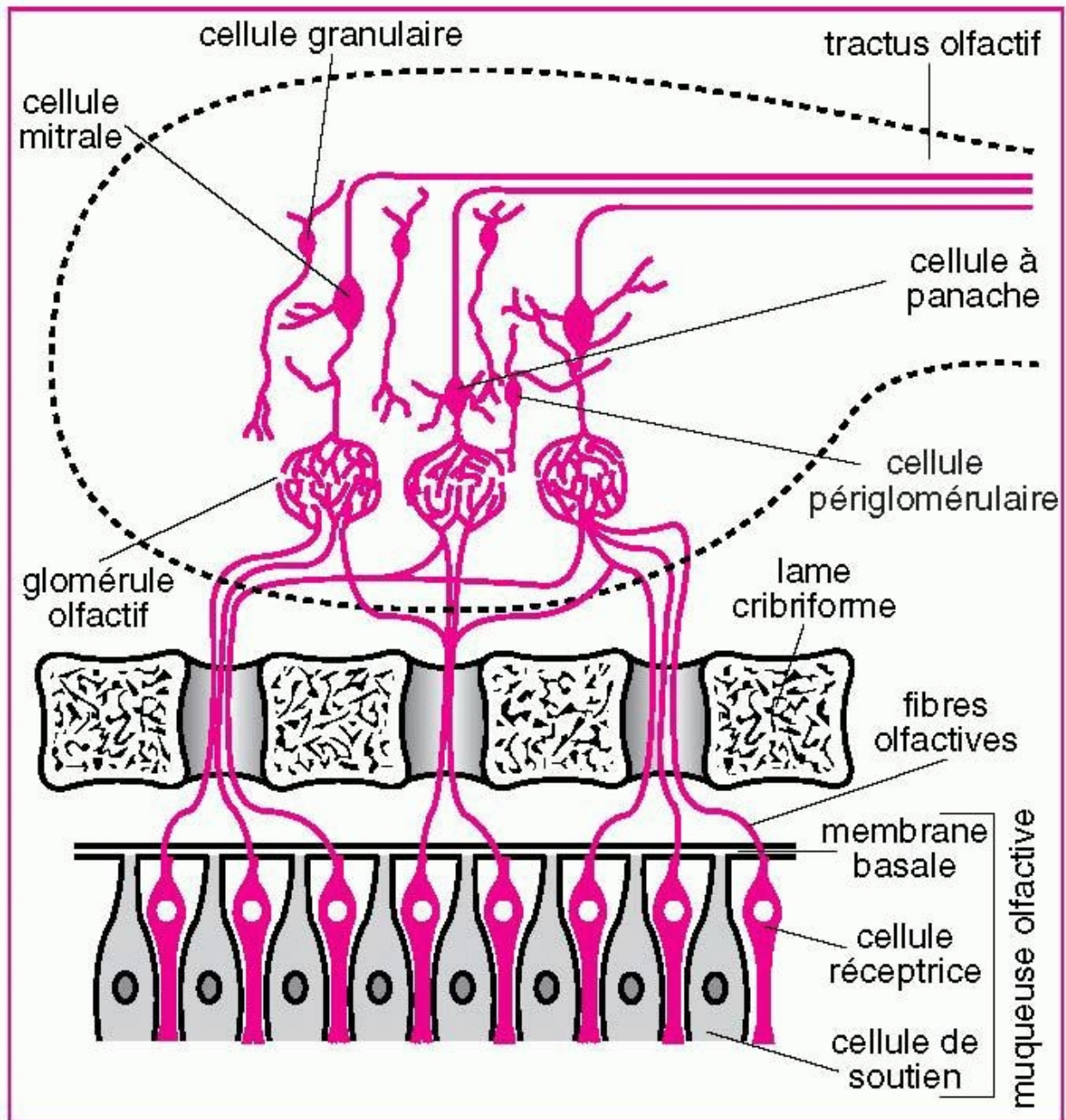


Figure 2.77 Structure du bulbe olfactif.

Finalement, les axones des cellules mitrales et des cellules à panache quittent le bulbe et pénètrent dans le tractus olfactif. Des connexions s'établissent avec les neurones du noyau olfactif antérieur qui projette, par la commissure antérieure, sur le bulbe controlatéral. Le tractus olfactif se divise en un contingent médian et un contingent latéral. Les projections se font vers le cortex prépiriforme, l'amygdale et certaines parties du cortex ventral du lobe frontal (Fig. 2.58).

L'information olfactive gagne indirectement le noyau dorsomédian du thalamus et, de là, le cortex préfrontal et orbitofrontal (Fig. 2.32B).

La mise en jeu du circuit de base du bulbe olfactif est susceptible d'induire une activité rythmique originale. Les enregistrements simultanés de la «touffe dendritique mitrale» (TM), du soma de la cellule mitrale (CM) et de la cellule granulaire (G) révèlent qu'une stimulation durable des entrées olfactives met en branle des interactions réciproques dendrodendritiques (CM-G) engendrant une décharge rythmique de CM. Il s'ensuit des variations de potentiels extracellulaires enregistrables par l'EEG en différents points des voies et centres liés à l'olfaction (tractus, cortex prépyriforme, régions temporales). Cette activité rythmique proche du rythme θ dépasse le seul cadre du sens olfactif, et intervient dans les phénomènes liant mémoire et émotion. Même si les odeurs sont moins déterminantes chez l'homme que chez beaucoup d'animaux ou chez les insectes (êtres macrosomatiques) dans la genèse des comportements fondamentaux, elles conservent une valeur incontestable. Leur rôle demeure dans la sexualité (*phéromones*), dans les processus mnésiques, dans la prise alimentaire, où olfaction et gustation agissent en synergie (Brillat-Savarin, Vincent).

Retour au début

Lectures conseillées

- Bear MF, Connors BW, Paradisio MA. Neuroscience. Exploring the brain. Second edition. Lippincott: Williams et Wilkins, 2001.
- Bioulac B, Guérin J, Loiseau P. Physiologie du système nerveux autonome. Encycl Med Chir Paris, Neurologie 17802-B10, 1977.
- Carter R. Mapping the Brain. Berkeley: University of California Press, 1998.
- Damasio A. Le sentiment même de soi, corps, émotions, conscience. Paris: Éditions Odile Jacob, 1999.
- Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Cognitive Neuroscience. Biology of the mind. New York: WW Norton and Company, 1998.
- Gross Ch, Boraud T, Guehl D, Bioulac B, Bezard E. From experimentation to the surgical treatment of Parkinson's disease: prelude or suite in basal ganglia research. Progr Neurobiol 1999; 59: 509-32.
- Hall WH. Introduction à la neurobiologie moléculaire. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1992.
- Hammond C, Tritsch D. Neurobiologie cellulaire. Paris: Doin, 1990.
- Le Doux J. The emotional Brain. New York: Simon and Schuster, 1996. Cité ici
- Tritsch D, Feltz A, Chesnoy-Marchais D. Physiologie du neurone. Paris: Doin, 1998.
- Vincent JD. Biologie des passions. Paris: Éditions Odile Jacob, 1986.

Questions

NA

1. La conduction de l'influx nerveux

[A] est plus rapide dans les fibres myélinisées

[B] se fait sur le mode saltatoire dans les fibres amyéliniques

[C] a une vitesse plus grande pour les fibres nerveuses possédant une constante d'espace (λ) élevée

[D] ne nécessite pas de courants électrotoniques (ou locaux) pour s'effectuer

Afficher la réponse

1: A, C

2. Les synapses

[A] peuvent transmettre l'information par des messages chimiques et plus rarement électriques

[B] se localisent au niveau des neurones et sur la plupart des cellules gliales

[C] utilisent l'acétylcholine comme neuromédiateur au niveau de la jonction neuromusculaire où les récepteurs sont muscariniques

[D] transmettent le message du niveau pré- au niveau postsynaptique selon la séquence suivante: arrivée d'un potentiel d'action au niveau présynaptique, influx intracellulaire d'ions calcium, libération de neurotransmetteur dans la fente synaptique, fixation du neurotransmetteur sur un récepteur spécifique au niveau postsynaptique

[E] sont inhibitrices lorsqu'elles utilisent le GABA et, dès lors, ce neurotransmetteur interagit avec le récepteur métabotrope GABA_A

[F] utilisent, dans certains interneurones médullaires, un neuropeptide opioïde: la métenképhaline

Afficher la réponse

2: A, D, F

3. La barrière hématoencéphalique

[A] freine la diffusion même de petites molécules comme les ions

[B] est interrompue au niveau de l'hypophyse postérieure

[C] est imperméable aux molécules lipophiles

[D] permet la diffusion passive du glucose

Afficher la réponse

3: A, B

4. Le système nerveux végétatif

[A] fonctionne de façon réflexe et, dans une certaine mesure, volontaire

[B] comporte un neurone préganglionnaire et un neurone postganglionnaire,

que ce soit au niveau sympathique et parasympathique

[C] comporte des neurones préganglionnaires cholinergiques, que ce soit au niveau sympathique ou parasympathique

[D] comporte des récepteurs nicotiniques sur les corps cellulaires des neurones postganglionnaires, que ce soit au niveau sympathique ou parasympathique

[E] parasympathique est sans effet sur les vaisseaux, sauf au niveau de la face

Afficher la réponse

4: B, C, D, E

5. Le motoneurone

[A] émet un axone qui quitte la moelle par les racines ventrales

[B] a peut innervé plusieurs fibres musculaires

[C] a innervé les fibres musculaires extrafusales

[D] a innervé les fibres musculaires intrafusales

[E] γ innervé les fibres musculaires lentes

[F] γ innervé les fibres musculaires intrafusales

Afficher la réponse

5: A, B, C, F

6. Le réflexe myotatique

[A] est un réflexe extéroceptif

[B] a une organisation monosynaptique comme le réflexe myotatique inverse

[C] correspond à la réponse mise en jeu dans un réflexe ostéotendineux

[D] est uniquement mis en jeu par la pesanteur

[E] est une réponse musculaire à la stimulation des fibres Ia

Afficher la réponse

6: C, E

7. Le réflexe de flexion

[A] a pour point de départ des récepteurs cutanés, musculaires, articulaires et parfois viscéraux

[B] est monosynaptique

[C] peut être déclenché par des stimulations non nociceptives

Afficher la réponse

7: A, C

8. Le cervelet

[A] reçoit des afférences du cortex cérébral moteur et somesthésique, du tronc cérébral et de la périphérie

[B] comprend, au niveau du cortex, une population cellulaire prépondérante, la cellule de Renshaw

[C] comprend un cortex organisé en trois couches

[D] est responsable du contrôle des mouvements rapides mais surtout des mouvements lents

[E] intervient dans l'apprentissage moteur grâce aux informations qui l'atteignent par les fibres grimpantes et les fibres moussues

Afficher la réponse

8: A, C, E

9. Le cortex moteur primaire

[A] comprend l'aire 4, le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire

[B] émet des efférences principalement par le faisceau corticospinal issu des neurones pyramidaux de la couche V

[C] émet des axones qui ne font synapse qu'avec les motoneurones

[D] émet des axones qui font synapse avec les motoneurones et les interneurones médullaires

[E] ne possède pas de neurones intervenant dans l'orientation du mouvement

Afficher la réponse

9: B, D

10. Le sommeil

[A] comporte un rythme déterminé par des facteurs extérieurs

[B] dépend dans sa mise en jeu de neurones oscillants (ou «pacemakers») essentiellement localisés dans le thalamus

[C] comporte des stades qui se répètent de manière identique le long de la nuit

[D] est caractérisé par une synchronisation de l'activité électrique pendant le stade de sommeil lent profond

[E] devient, sur le plan électrique, rapide pendant le stade de sommeil paradoxal mais ne s'accompagne, alors, ni de mouvements oculaires ni de diminution du tonus

Afficher la réponse

10: A, B, D

11. Le système limbique

[A] intervient dans la fonction mnésique, plus particulièrement dans la mémoire antérograde

[B] contrôle peu les réactions émotionnelles par les amygdales

[C] comprend le circuit hippocampo-mamillo-thalamocingulaire

[D] est le seul système impliqué dans la mémoire procédurale

Afficher la réponse

11: A, C

12. Le cortex préfrontal

[A] est un territoire cortical primaire

[B] intervient dans les mécanismes d'attention lors de la réalisation d'une tâche motrice

[C] possède un secteur orbito-frontal qui n'est pas impliqué dans l'inhibition des comportements inappropriés

[D] contribue, par son unique secteur cingulaire antérieur, à la mémoire de travail

[E] participe, grâce au secteur ventromédian, à l'édification de l'expérience vécue

Afficher la réponse

12: B, E

Réponses

NA

1: A, C

2: A, D, F

3: A, B

4: B, C, D, E

5: A, B, C, F

6: C, E

7: A, C

8: A, C, E

9: B, D

10: A, B, D

11: A, C

12: B, E

Chapitre 3 Hypothalamus, Régulations Neuroendocriniennes et Comportements

Jacques Demotes-Mainard

Jean-Didier Vincent

INTRODUCTION

Le cerveau ne communique pas seulement avec le corps par l'intermédiaire de nerfs échelonnés tout au long du tronc cérébral et de la moelle épinière, mais aussi par des entrées et sorties hormonales qui se font au niveau d'une région formée par l'association d'une glande, *l'hypophyse*, et d'une zone en forme d'entonnoir située à la base du cerveau, *l'hypothalamus*. L'ensemble constitue le *système hypothalamo-hypophysaire* (Fig. 3.1). L'hypophyse elle-même comprend deux parties principales: *la partie antérieure*, formation endocrine au sens strict du terme qui sécrète et libère dans la circulation sanguine les hormones hypophysaires, et *la partie postérieure*, formation nerveuse qui prolonge le plancher du III^e ventricule et libère dans la circulation sanguine des neurohormones synthétisées dans les noyaux de l'hypothalamus. Ce dernier est donc une véritable glande neuroendocrine qui déverse ses produits de sécrétion dans le sang de l'hypophyse postérieure ou dans un réseau local, le *système porte hypophysaire*, qui irrigue l'hypophyse antérieure.

L'hypothalamus contient, à côté des neurones sécrétoires, un ensemble de structures qui interviennent dans la régulation des fonctions végétatives et des comportements qui leurs sont associés (alimentation, boisson, sexualité, etc.). Il est directement sensible aux modifications du milieu intérieur - pression, volume, température, composition chimique - grâce à la présence de récepteurs spécifiques, et possède en échange la capacité d'agir sur l'organisme grâce au système neuroendocrine et au système nerveux végétatif ortho- et parasympathique dont il contrôle le fonctionnement. *Dans l'hypothalamus sont donc rassemblées toutes les fonctions viscérales qui participent à l'homéostasie du corps; en bref, l'hypothalamus est le cerveau du milieu intérieur.*

[Retour au début](#)

HYPOTHALAMUS ENDOCRINE: SYSTÈME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE MAGNOCELLULAIRE

Il offre le prototype d'un *système neuroendocrine*, c'est-à-dire possédant à la fois les propriétés du tissu nerveux et celles d'une glande. À la place de neurotransmetteurs destinés à des synapses, les terminaisons nerveuses libèrent dans les capillaires sanguins deux hormones: la *vasopressine* (encore appelée hormone antidiurétique) et *l'ocytocine*. La cellule neurosécrétrice magnocellulaire, dont le soma est localisé dans les *noyaux supra-optiques* (NSO) et *paraventriculaires* (NPV) et dont les terminaisons gagnent l'hypophyse postérieure, offre l'exemple type d'une cellule peptidergique, c'est-à-dire libérant un peptide. Cette structure neuroendocrine a notamment constitué le modèle d'étude des mécanismes de synthèse, de transport et de libération des neuropeptides (hormone ou neurotransmetteur). Le peptide est d'abord synthétisé sous la forme d'un gros précurseur, appelé prohormone. Ce

précurseur subit une maturation au cours de son transport dans des granules vers la terminaison axonale, tandis que les stimulus excitateurs et inhibiteurs, intégrés par la membrane neuronale, sont traduits sous forme de potentiels d'action qui se propagent jusqu'à la terminaison. À ce niveau, le potentiel d'action provoque l'ouverture de canaux membranaires pour l'entrée du calcium. Celui-ci déclenche l'ouverture des granules à l'extérieur de la terminaison (exocytose) et la libération des peptides qu'ils contiennent. La libération de ces hormones correspond à de véritables réflexes dans lesquels les stimulus déclenchent une libération d'hormone au lieu d'une réponse motrice, comme c'est le cas dans les réflexes sensitivomoteurs. L'étude de ces réflexes neurohormonaux a permis de mettre en évidence l'organisation complexe des systèmes neurosécréteurs et les propriétés particulières des neurones qui les constituent (Fig. 3.2).

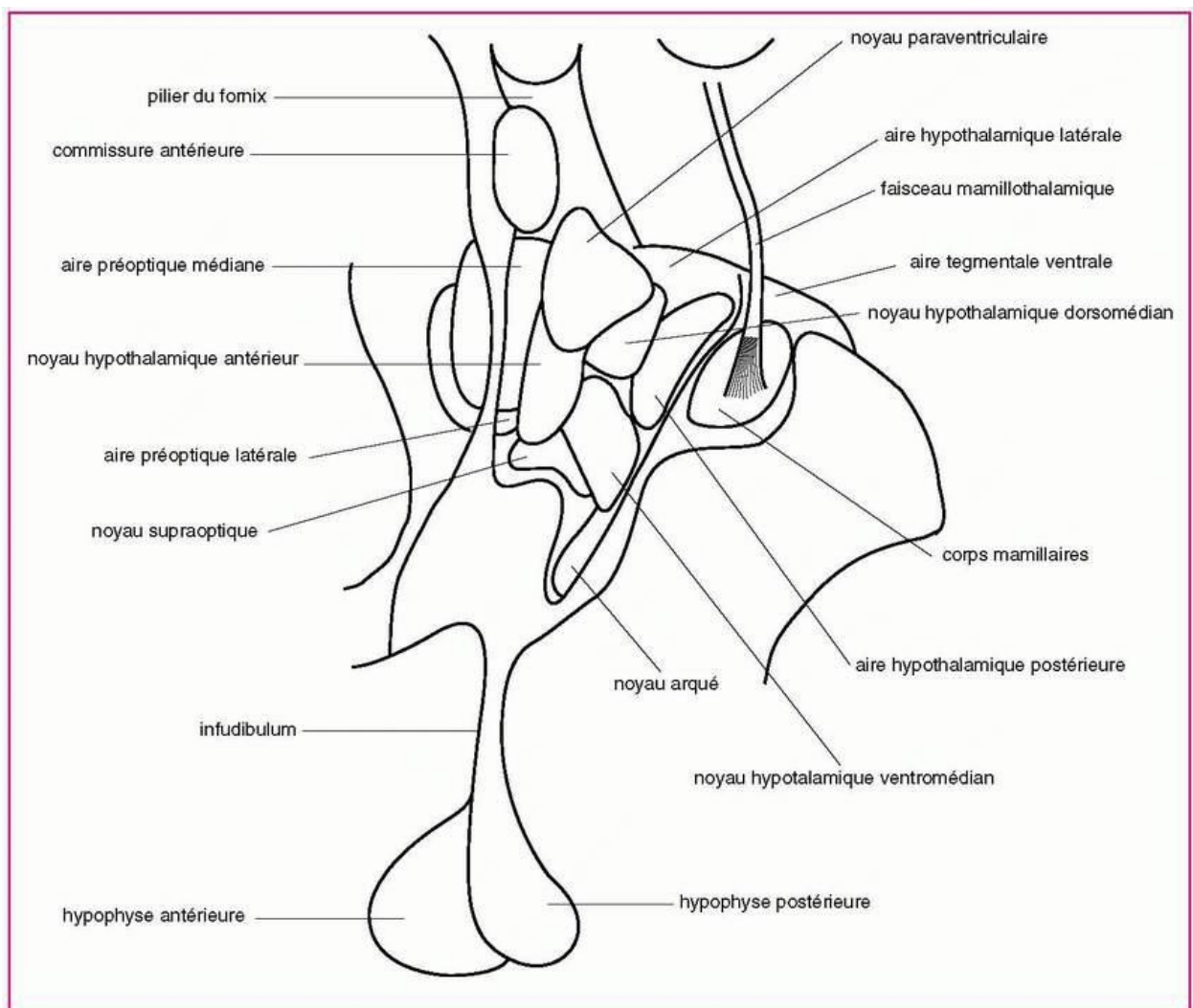


Figure 3.1 Complexe hypothalamo-hypophysaire.

Hormones post-hypophysaires

L'étude de l'ocytocine (OCT) et de la vasopressine (AVP) remonte au début du siècle. En 1895, Oliver et Schaeffer ont découvert que des extraits du lobe postérieur de l'hypophyse avaient un puissant effet hypertenseur (aujourd'hui

attribué à la vasopressine) et une action antidiurétique. Plus tard, Sir Henry Dale (1906) découvrit les effets ocytotiques des extraits post-hypophysaires sur l'utérus de mammifères, bien vite utilisés en clinique pour accélérer l'accouchement. Parallèlement, il fut montré que les extraits agissaient sur l'allaitement. Ce n'est qu'en 1950 que les hormones furent isolées et synthétisées par Du Vigneaud, montrant qu'il s'agissait de nonapeptides (9 acides aminés). On reconnut également que les hormones étaient associées à des *protéines*, les neurophysines dont le rôle exact et la signification biologique sont restés jusqu'à ce jour inconnus.

Gènes de l'ocytocine et de la vasopressine

Les gènes de l'ocytocine et de la vasopressine sont liés physiquement sur le même chromosome (chromosome 20 dans l'espèce humaine) et proches du gène de la prodynorphine (peptide opiacé qui intervient dans la régulation des deux hormones). Chaque gène contient trois exons (régions du gène qui codent pour les acides aminés du précurseur) séparés par deux introns. Leur transcription se fait dans une direction opposée. On peut en déduire que leur évolution s'est faite par duplication et inversion à partir d'un ancêtre commun. Il n'est pas exclu qu'une telle disposition ait une signification fonctionnelle (Fig. 3.3A).

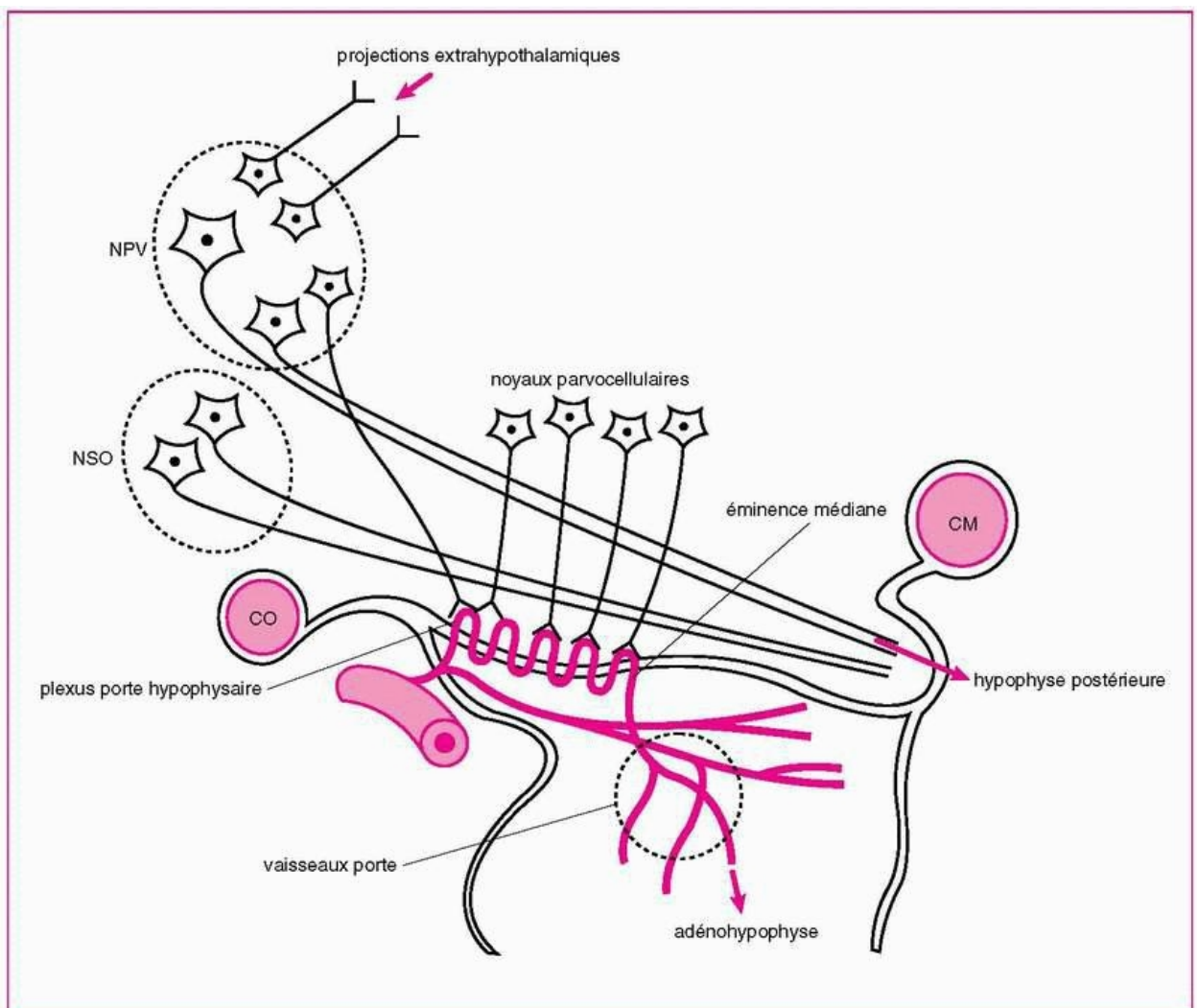


Figure 3.2 Axe hypothalamo-hypophysaire. NSO: noyau supraoptique; NPV: noyau paraventriculaire; CO: chiasma optique; CM: corps mamillaire.

La transcription des gènes provoque la synthèse d'ARNm pour les deux précurseurs (Fig. 3.3B) qui aboutissent finalement chacun à une prohormone contenue dans des granules de neurosécrétion. La maturation s'effectue au cours du transport vers les terminaisons axonales par clivage de la protéine en peptides (Fig. 3.3B). Un granule d'une terminaison ocytocinergique contient à la fois de l'ocytocine et de la neurophysine I, et celui d'une terminaison vasopressinergique de la vasopressine, de la neurophysine II et une glycoprotéine (appelée *copeptine*).

Pour la synthèse de ces neurohormones, il existe comme dans tous les gènes des éléments régulateurs. On observe par exemple dans la région promotrice du gène de l'ocytocine, un site qui répond aux œstrogènes (ERE box) permettant de comprendre les multiples actions que ces derniers exercent sur la cellule ocytocinergique. De même, on trouve sur le promoteur du gène de la vasopressine un élément qui répond aux corticoïdes (GRE) soulignant le rôle de la vasopressine dans la réponse au stress (voir plus loin).

Vasopressine

Deux vasopressines ont été identifiées chez les mammifères. Elles diffèrent par la nature de l'acide aminé basique en position 8 (arginine ou lysine). L'arginine-vasopressine (AVP) est l'hormone présente chez l'homme et chez le rat.

Localisation

Les neurones à vasopressine coexistent dans des proportions variables avec ceux à ocytocine dans deux formations paires et symétriques de l'hypothalamus: les noyaux supra-optiques et paraventriculaires (Fig. 3.2). Leurs axones aboutissent à l'hypophyse postérieure où ils entrent en contact avec des capillaires fenêtrés, par lesquels l'hormone est déversée dans la circulation sanguine générale.

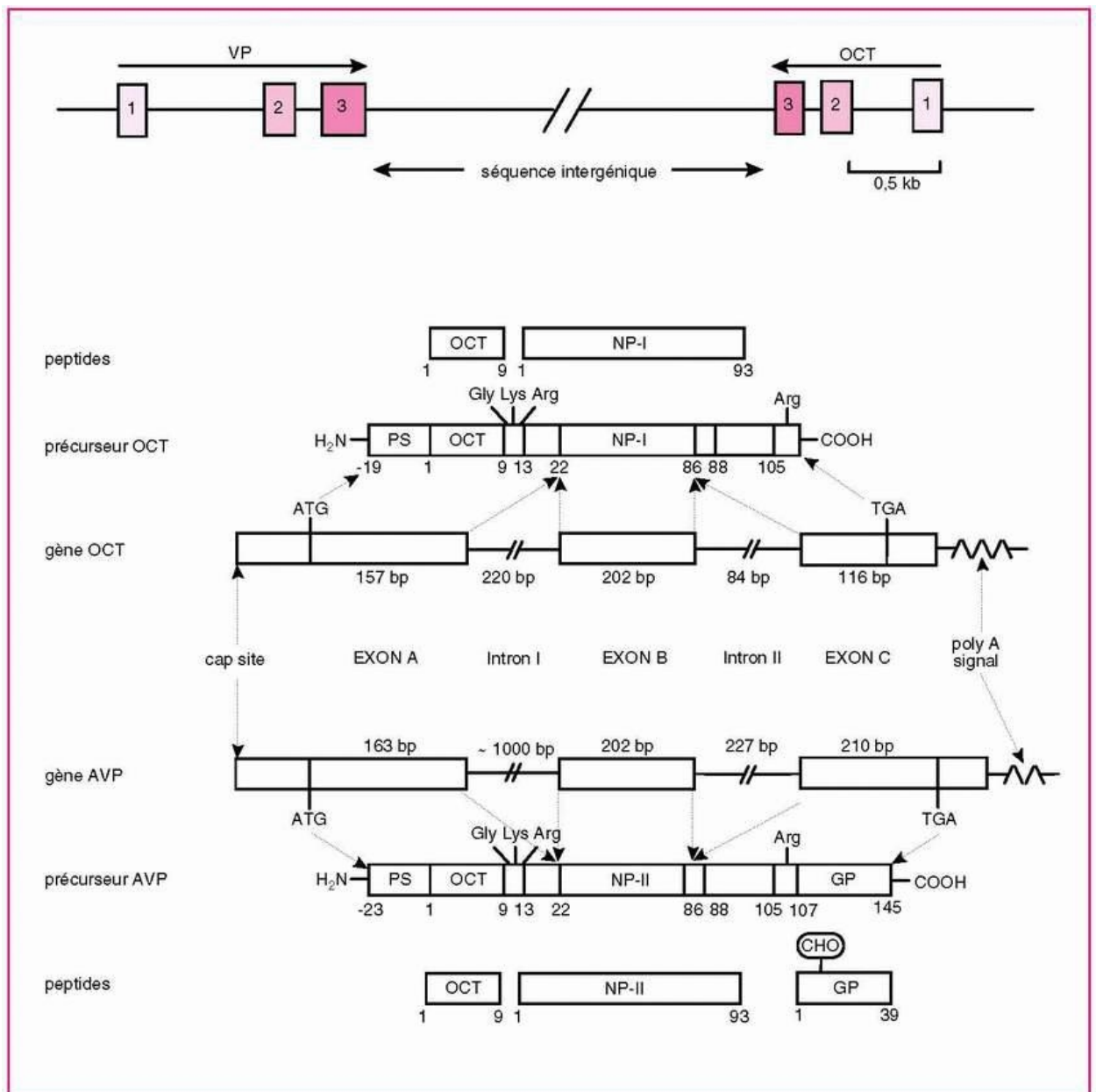


Figure 3.3 Ocytocine et vasopressine: gènes, transcrits, précurseurs et peptides.

La vasopressine est également présente dans d'autres neurones. Ceux-ci appartiennent en majorité à la partie *parvocellulaire* du noyau paraventriculaire. Leurs axones aboutissent pour les uns à l'éminence médiane et y libèrent de l'hormone à fonction corticotrope et, pour les autres, à différentes régions du tronc cérébral. On trouve également des neurones à vasopressine dans le *noyau suprachiasmatique* et dans le *noyau de la strie terminale* d'où leurs axones projettent sur différents territoires du *système limbique* (habénula, septum, bande diagonale de Broca, noyau amygdalien et bulbe). Leur particularité est d'être *sexuellement dimorphique* et sensible à l'action des hormones sexuelles mâles.

Récepteurs

Sur la base de critères pharmacologiques et fonctionnels, on distingue trois types de récepteurs à la vasopressine: V_{1a} , V_{1b} et V_2 . Ce sont des protéines à

sept domaines membranaires, comme tous les récepteurs couplés à des protéines G. Les récepteurs V_{1a} et V_{1b} , structurellement très proches, sont fonctionnellement couplés à une phospholipase C membranaire. Les récepteurs V_{1b} sont exclusivement localisés dans l'hypophyse antérieure et sont responsables de l'action corticotrope de la vasopressine. Les récepteurs V_{1a} ont une distribution beaucoup plus large sur la paroi des vaisseaux et dans le système nerveux central. Ils sont responsables de la plupart des effets de la vasopressine, à l'exclusion des effets rénaux qui sont dus au récepteur V_2 . Celui-ci, localisé sur le canal collecteur du néphron, est couplé positivement à l'adénylate cyclase (enzyme de synthèse de l'AMP cyclique). Le gène de ce récepteur est probablement associé au diabète insipide néphrogénique congénital lié au chromosome X. Le gène a en effet été localisé sur la portion $q-28-qter$ du chromosome X humain.

Effets

Effets périphériques

La fonction hormonale la mieux établie de la vasopressine est son rôle dans la réabsorption de l'eau au niveau du néphron qui lui a valu le nom d'hormone antidiurétique (ou ADH). Un déficit en vasopressine ou une insensibilité des récepteurs V_2 sont les causes du *diabète insipide* qui se traduit par une diurèse anormalement élevée (jusqu'à 15 litres d'urine par 24 h). L'urine est alors très diluée, à faible osmolarité, d'où le nom du syndrome (c'est en goûtant les urines que les médecins distinguaient autrefois le diabète insipide [urines diluées, sans goût] et le diabète sucré [urines sucrées]). Le diabète insipide est dit *central* lorsqu'il est dû à une absence de sécrétion de vasopressine ou *néphrogénique* lorsqu'il résulte d'une absence de sensibilité du rein à l'hormone. Une sécrétion exagérée de vasopressine conduit au contraire à l'excrétion d'une urine à forte osmolarité, mais de faible volume qui entraîne une diminution de la concentration sanguine en sodium (hyponatrémie). Ce phénomène peut être observé dans le syndrome de *sécrétion inappropriée de vasopressine* causé par diverses affections (atteintes hypothalamiques ou syndromes paranéoplasiques) et certains médicaments.

Les effets vasoconstricteurs de la vasopressine appartiennent davantage à la pharmacologie qu'à la physiologie. Il faut en effet des concentrations très élevées pour observer un effet sur la pression artérielle, et il semble que l'hormone n'intervienne que dans des situations d'urgence lors de fortes diminutions du volume sanguin (voir plus loin). D'autres effets périphériques sont à signaler: stimulation de la glycogénolyse, libération d'aldostérone par la corticosurrénale et, peut-être, un effet sur la coagulation sanguine (facteur VIII).

Effets centraux de la vasopressine

Son rôle corticotrope (stimulation de la libération de l'hormone corticotrope, ACTH) comme cofacteur de l'hormone hypothalamique CRH au cours du stress continue de faire l'objet de nombreuses études et reste matière à spéculation.

Le rôle de la vasopressine dans la mémoire a été bien étudié par le groupe de D. De Wied. L'hormone favoriserait l'apprentissage et préviendrait l'extinction

des conditionnements d'évitement. R. Dantzer et son équipe ont montré que la vasopressine intervenait dans le comportement de reconnaissance d'un jeune intrus par un rat mâle adulte. Les structures nerveuses impliquées seraient liées au système olfactif accessoire voméronasal. Un autre comportement social dépendant de la vasopressine est observé chez le hamster mâle qui pratique un marquage de territoire grâce à des sécrétions odorifères de ses flancs. Enfin, la vasopressine intervient dans la régulation centrale de la température du corps et dans les mécanismes de la fièvre, ainsi que des comportements qui lui sont associés.

Ocytocine

L'ocytocine a une formule très comparable à celle de la vasopressine.

Localisation

Les neurones à ocytocine sont présents dans les deux noyaux du système magnocellulaire. Chez l'homme, le noyau supraoptique contient peu de neurones à ocytocine. Il existe également de l'ocytocine dans les neurones de la partie parvocellulaire du noyau paraventriculaire. Leurs axones se projettent sur l'*hypothalamus* (noyau ventromédian), le *tronc cérébral* (noyau parabrachial, raphé, noyau du tractus solitaire, noyau dorsal du vague), sur la *moelle épinière* (cornes dorsales, colonnes intermédiolatérales et substance grise centrale) et dans le *système limbique* (noyau de la strie terminale, amygdale et septum).

Récepteurs

Le récepteur à l'ocytocine est couplé par une protéine G à la phospholipase C qui, par hydrolyse du phosphatidylinositol-4-5-biphosphate, conduit à l'inositol-1,4,5-triphosphate (ou IP3) dont l'effet est de mobiliser le calcium intracellulaire, et au diacylglycérol (DAG) qui active la protéine-kinase C.

Effets

Effets périphériques

L'hormone intervient principalement en fin de grossesse et au cours de l'allaitement. L'ocytocine, en induisant la contraction du myomètre utérin, prend une part importante sinon dans le déclenchement du moins dans le maintien du travail lors de l'accouchement. La fin de la grossesse est marquée par une induction importante et très rapide de récepteurs à l'ocytocine dans le muscle utérin. On sait par ailleurs que l'activité des neurones à ocytocine s'accroît de façon spectaculaire au moment de l'accouchement (voir plus loin).

Durant la période d'allaitement, l'ocytocine qui est libérée de façon pulsatile par l'hypophyse postérieure en réponse à la tétée (réflexe d'éjection de lait) provoque la contraction des cellules myoépithéliales des canaux galactophores et la giclée du lait dans la bouche du nourrisson. Au niveau de l'hypophyse antérieure, l'ocytocine libérée par la tétée stimulerait la libération de prolactine et inhiberait celle des hormones gonadotropes, rendant compte

de l'absence d'ovulation (anoëstrus) observée pendant la période d'allaitement. Les autres effets périphériques de l'ocytocine sont moins connus, notamment chez le sujet masculin.

Effets centraux de l'ocytocine

Ils ont fait l'objet d'études récentes. Elle intervient dans le comportement maternel. Celui-ci peut être déclenché chez une rate vierge par l'injection dans le 3^e ventricule d'une quantité minimale (de l'ordre du nanogramme) d'ocytocine. Chez la brebis, la libération centrale d'ocytocine déclenchée par la stimulation vaginale (réflexe de Ferguson) entraîne un comportement maternel et l'acceptation d'un agneau étranger. Il est possible que l'ocytocine centrale intervienne au niveau du bulbe olfactif en favorisant la reconnaissance par la brebis d'un nouveau-né qui n'est pas le sien.

Un des effets centraux le plus remarquable décrit par R. Richard et ses collaborateurs consiste en une rétroaction positive sur les neurones à ocytocine, c'est-à-dire une amplification de leur activité, exercée par l'ocytocine libérée localement au niveau des noyaux magnocellulaires lors de la tétée. L'ocytocine favoriserait ainsi sa propre libération. Une telle libération locale (peut-être au niveau des dendrites) interviendrait également dans le phénomène de plasticité neurogliale qui sera décrite plus loin.

Notons enfin que l'ocytocine pourrait être libérée dans le cerveau et dans la circulation périphérique au moment de l'orgasme chez l'homme et chez la femme. L'ocytocine et la vasopressine seraient impliquées dans la mémoire, peut-être de façon antagoniste. Les recherches se sont orientées vers les comportements affiliatifs qui permettent l'établissement de liens entre individus au sein d'une même espèce. Des études récentes sur le genre *Microtus*, petits campagnols américains, montrent que, selon les espèces, les individus forment des couples monogames bons parents et bons époux (campagnols des plaines ou *Microtus ochrogaster*) ou sont plurigames et mauvais parents (campagnols des montagnes ou *Microtus montanus*). Le changement d'habitat, même avant la naissance, ne modifie pas les habitudes de l'espèce et, en plaine, le campagnol de montagne reste dépourvu de comportement affiliatif. L'analyse neurobiologique a révélé que ces derniers ne possédaient pas de récepteurs à l'ocytocine au niveau du système limbique (voir plus loin).

Activité électrique des neurones magnocellulaires

L'enregistrement par microélectrodes extracellulaires de l'activité électrique unitaire des neurones magnocellulaires a permis entre 1970 et 1980 à JD. Vincent et ses collaborateurs et à D. Lincoln et J. Wakerley de décrire des rythmes de potentiels d'action caractéristiques respectivement des cellules à ocytocine et de celles à vasopressine. La stimulation antidromique des neurones à partir d'une électrode placée dans l'hypophyse postérieure permet de reconnaître les neurones appartenant au système hypothalamo-hypophysaire.

Les cellules à vasopressine peuvent être activées par une stimulation osmotique et les cellules à ocytocine par la tétée lors de l'allaitement. Cette dernière provoque une éjection de lait qui fait suite à une ondée d'ocytocine dans la

circulation sanguine. Les stimulus tactiles dus à la traction exercée par les nourrissons sur les mamelons induisent par les voies ascendantes de la moelle et du tronc cérébral une excitation des *neurones à ocytocine*. Ceux-ci produisent une bouffée de potentiels d'action rapide et brève, de l'ordre de 50 à 100 potentiels en 3 à 4 secondes, suivie par une période d'inhibition. Cette décharge est synchrone pour tous les neurones à ocytocine répartis dans les quatre noyaux magnocellulaires (Fig. 3.4A). Elle entraîne la libération à la fois brève et massive (pulsatile) de l'hormone et la contraction des acinus mammaires qui s'ensuit. Un type d'activité comparable se produit au moment de l'accouchement et entraîne, nous l'avons vu, des contractions utérines.

Stimulés de façon soutenue lors d'une déshydratation ou d'une hémorragie, les *neurones à vasopressine* adoptent un rythme très différent: les potentiels d'action surviennent ici par bouffées répétitives, de durée variable, durant 10 à 20 s, avec une fréquence interne de 5 à 15 Hz et se reproduisant avec une pseudopériodicité de 2 à 4 bouffées par minute. Ce rythme, dit phasique, est totalement asynchrone entre les différents neurones vasopressinergiques, et variable d'une cellule à l'autre (Fig. 3.4B). Ce rythme est particulièrement adapté à une libération tonique soutenue de l'hormone. Au cours de chaque bouffée, la durée des potentiels d'action augmente, facilitant ainsi l'ouverture des canaux et l'entrée de calcium dans les terminaisons axonales où se produit la libération de l'hormone par exocytose. Pour répondre à un besoin accru de l'organisme, les neurones adoptent individuellement une périodicité plus élevée et recrutent un plus grand nombre d'éléments en activité phasique.

Contrôle

Vasopressine

La sécrétion de vasopressine est avant tout contrôlée par l'osmolarité du plasma. Savoir comment les cellules à vasopressine étaient informées des variations de la pression osmotique a longtemps fait l'objet de débats. Dès 1940, Verney avait émis l'hypothèse qu'il existait des éléments osmorécepteurs dans l'hypothalamus et vraisemblablement dans les neurones magnocellulaires eux-mêmes. En 1970, Hayward et Vincent ont montré que les osmorécepteurs étaient situés à distance des neurones à vasopressine, dans la partie antérieure de l'hypothalamus.

On admet aujourd'hui que les osmorécepteurs sont situés à proximité de la lame terminale du III^e ventricule, en dehors de la barrière hématoencéphalique, dans des organes circumventriculaires ou organes neurohémaux. Ce sont l'*organe subfornical* (OSF), l'*organe vasculaire de la lame terminale* (OVLT) et le *noyau médian préoptique* (nmPO). Leurs neurones projettent sur les noyaux magnocellulaires et sont par ailleurs interconnectés. Ces organes circumventriculaires possèdent aussi des récepteurs pour l'angiotensine II et le facteur atrial natriurétique (ou ANF, *atrial natriuretic factor*); ils sont donc soumis à l'influence des hormones circulantes qui interviennent dans la régulation de l'équilibre hydrominéral (Fig. 3.5). Il existe également des osmorécepteurs périphériques au niveau de la veine porte hépatique. L'élévation de la pression osmotique est un stimulus puissant et sensible de la libération de vasopressine (Fig. 3.6). Il n'en est pas de même de la chute de pression artérielle ou celle de

la volémie sanguine qui ne provoquent une libération massive de vasopressine que pour des variations supérieures à 10%. La vasopressine intervient dans la régulation de la pression artérielle par l'intermédiaire des barorécepteurs aortiques et sinocarotidiens, et dans la régulation de la volémie par l'intermédiaire de volorécepteurs situés dans la paroi de l'oreillette droite. Le rôle de volorécepteur de l'oreillette droite dépend, au moins en partie, de la production par les cellules myocardiques, en réponse à la distension de l'oreillette, du facteur atrial natriurétique qui agit par voie sanguine pour réduire la libération de vasopressine par la neurohypophyse, tout en favorisant par ailleurs directement la diurèse et en provoquant une vasodilatation.

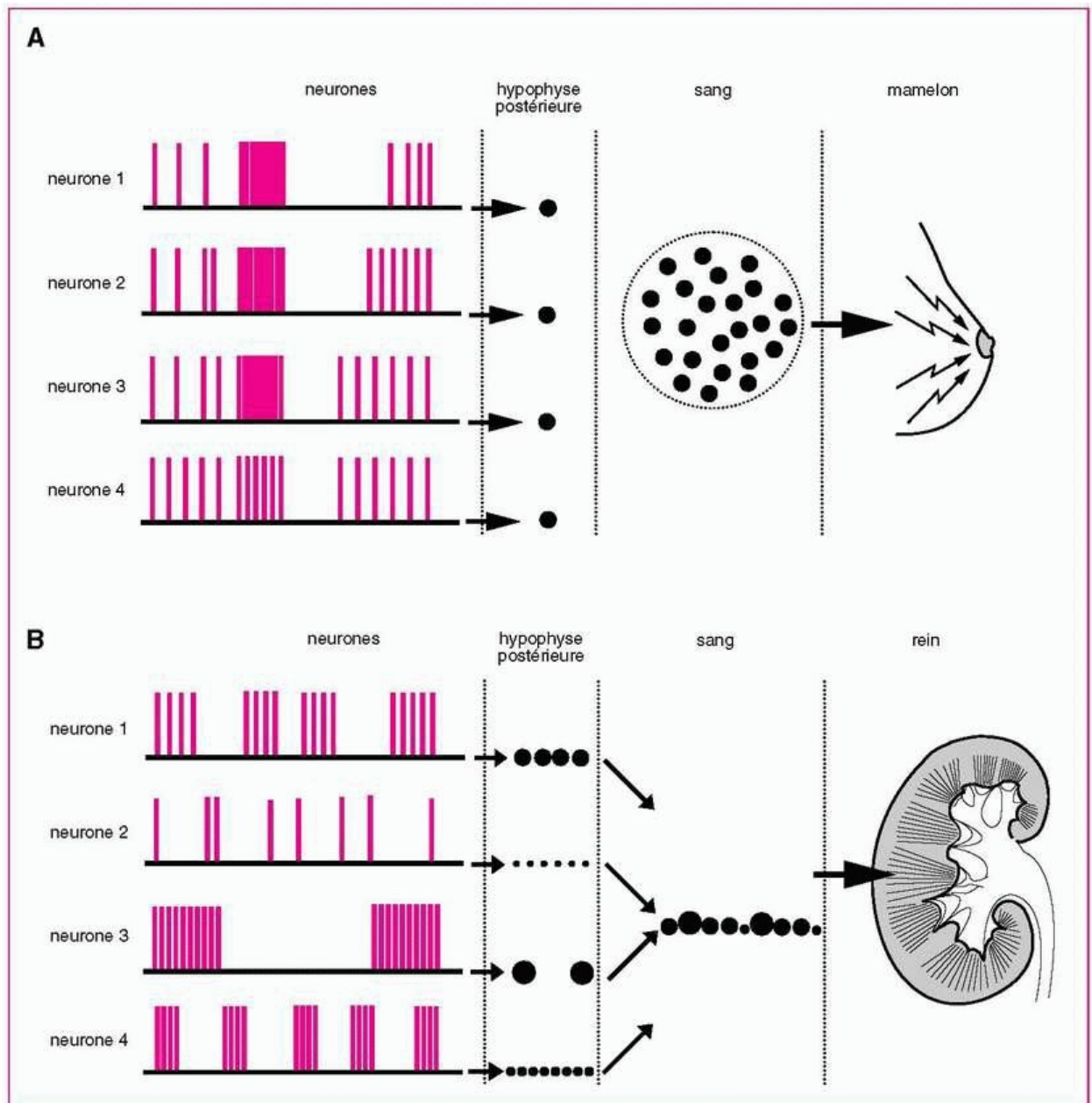


Figure 3.4 A. activité électrique synchrone des neurones à oxytocine. B. activité électrique asynchrone des neurones à vasopressine.

Oxytocine

On connaît encore mal les mécanismes qui sous-tendent le réflexe d'éjection de lait. Il existe probablement un contrôle descendant s'exerçant au niveau de la moelle épinière sur les influx ascendants provenant des mamelons (*gate control*). Le type d'organisation neuronale qui permet la décharge synchrone des neurones à ocytocine conduisant à la libération pulsatile de l'hormone reste à déterminer. Des modifications morphologiques observées par le groupe de J.D. Vincent en 1980 dans les noyaux magnocellulaires au cours de l'allaitement pourraient rendre compte, au moins partiellement, du phénomène de synchronisation de l'activité électrique. Chez la rate en période d'allaitement, ces noyaux subissent des remaniements morphologiques spectaculaires qui consistent en: 1) une rétraction des cellules gliales laissant la place à, 2) une apposition directe des membranes des neurones voisins, 3) et enfin une formation d'un grand nombre (plus de 20%) de synapses multiples, c'est-à-dire faisant simultanément contact avec plusieurs neurones (Fig. 3.7). Ces bouleversements s'installent de façon rapide en fin de grossesse, lors de l'accouchement, et se maintiennent pendant toute la durée de l'allaitement. Ils ne concernent que les neurones à ocytocine. Au sevrage, les noyaux magnocellulaires récupèrent leur aspect initial (Fig. 3.7). Une observation complémentaire montre que la perfusion intraventriculaire d'ocytocine dans le cerveau d'une rate en dehors des périodes de grossesse ou d'allaitement induit les mêmes remaniements morphologiques, à condition toutefois que l'animal ait reçu au préalable des stéroïdes (œstrogènes plus progestérone). Soulignons qu'il s'agit ici d'un exemple exceptionnel de plasticité réversible du cerveau adulte, lié à des conditions physiologiques particulières.

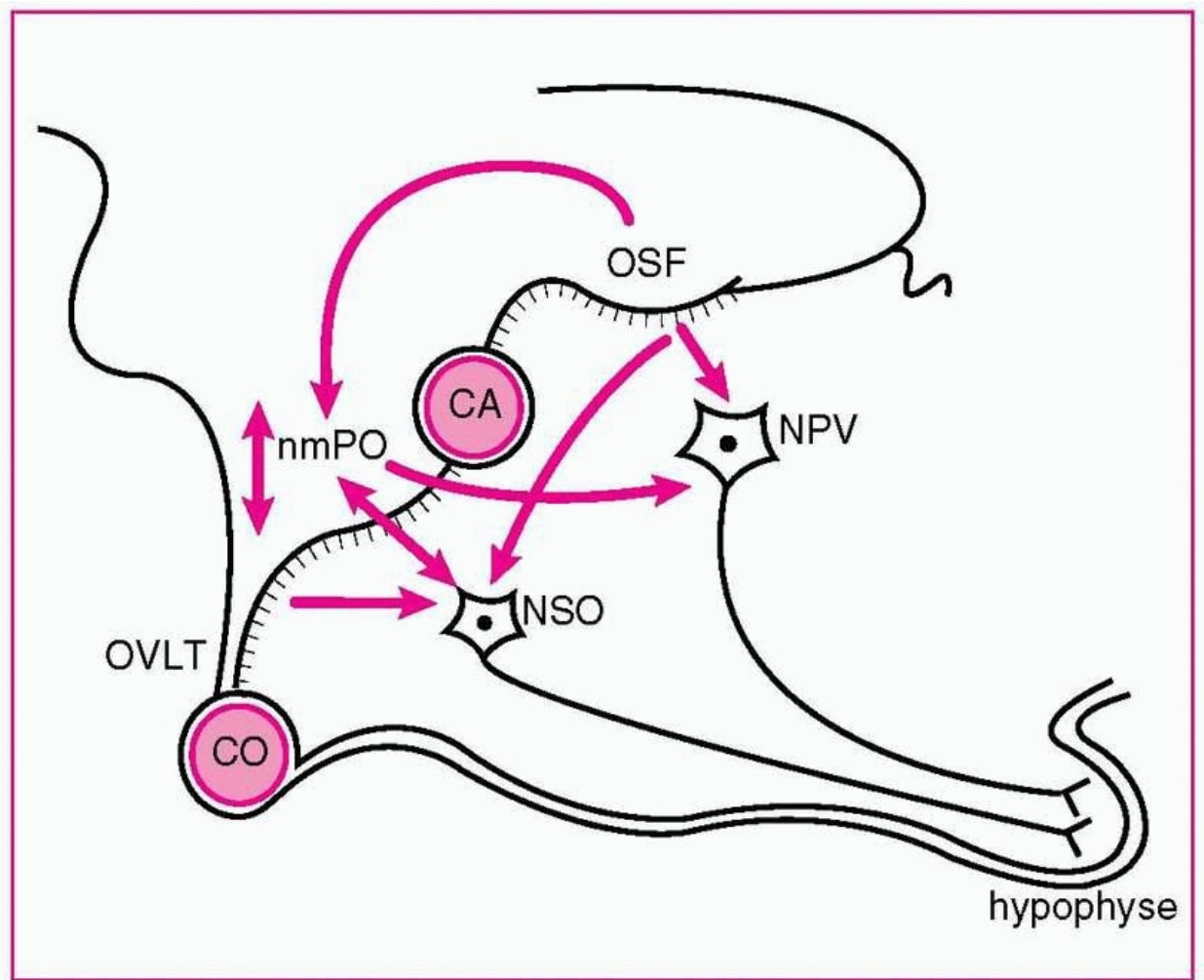


Figure 3.5 Organes neurohémaux, osmorécepteurs et système magnocellulaire. OVLT: organe vasculaire de la lame terminale; OSF: organe subfornical; CO: chiasma optique; CA: commissure antérieure; NSO: noyau supraoptique; NPV: noyau paraventriculaire; nmPO: noyau médian préoptique.

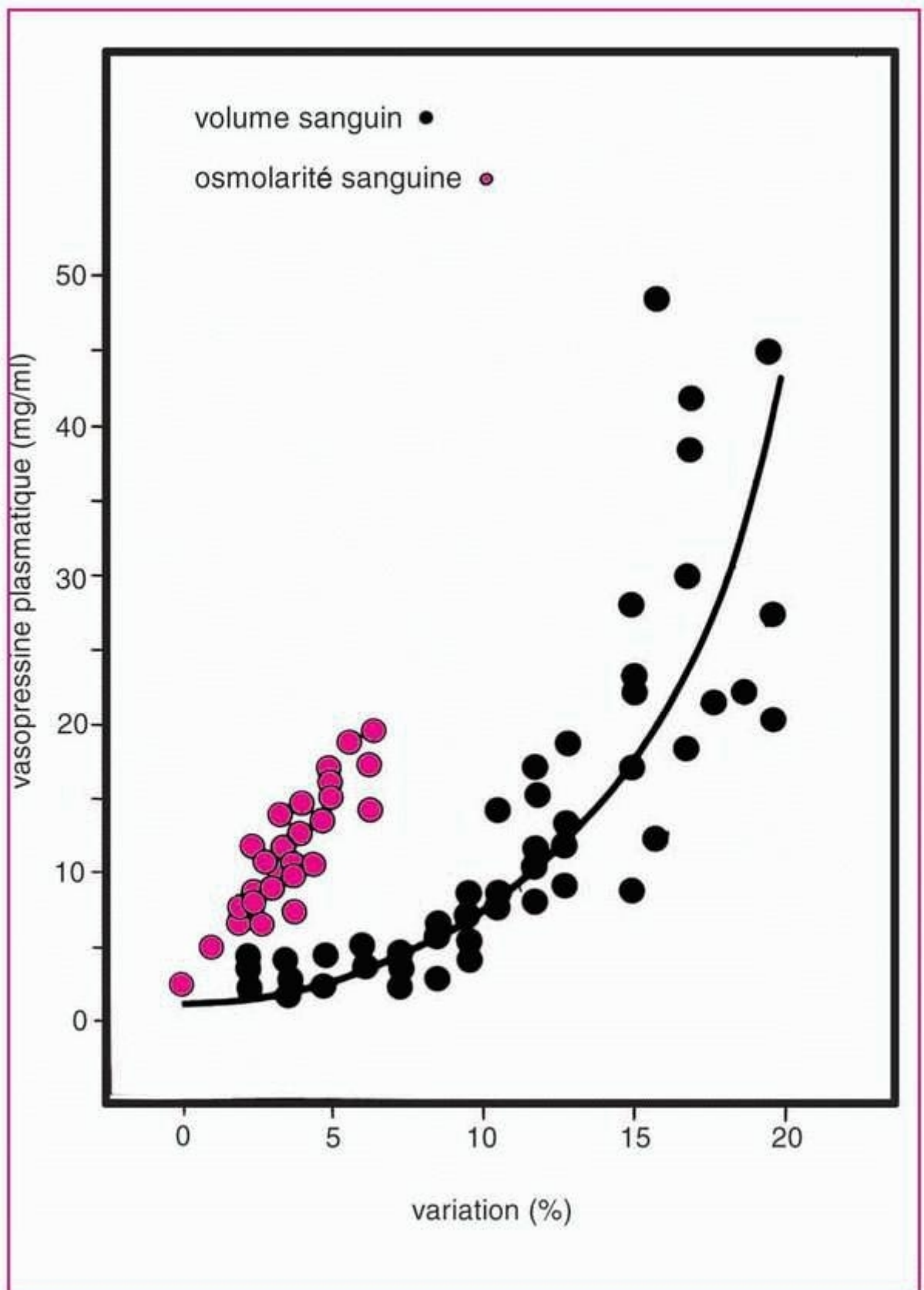


Figure 3.6 Libération de vasopressine en réponse à une élévation de l'osmolarité plasmatique ou à une chute de la volémie.

La période de lactation s'accompagne de remaniements morphologiques au

sein du système magnocellulaire, affectant les neurones à ocytocine (OCT) mais non les neurones à vasopressine (AVP). Ces remaniements se caractérisent par une rétraction gliale, des appositions membranaires et des synapses multiples. Ils s'installent en fin de grossesse (à droite), disparaissent après la période de lactation (à gauche) et contribuent à synchroniser la décharge de l'ensemble des neurones à ocytocine.

Interaction entre ocytocine et vasopressine

Un certain nombre de stimulus agissent parallèlement sur la libération d'ocytocine et de vasopressine. Un contrôle réciproque entre les deux hormones pourrait s'exercer au niveau des terminaisons axonales. La vasopressine est colocalisée dans les granules de sécrétion avec la dynorphine qui est donc libérée simultanément. Des récepteurs opiacés pour la dynorphine, situés au niveau des terminaisons ocytocinergiques, seraient responsables d'une inhibition de la libération d'ocytocine lors de la libération massive de vasopressine.

Le système hypothalamo-hypophysaire est constitué par des neurones à ocytocine et vasopressine dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires. Ces neurones possèdent des axones qui se dirigent vers la neuro-hypophyse (ou post-hypophyse). À ce niveau, ils libèrent dans la circulation systémique leurs produits de neurosécrétion - ocytocine ou vasopressine - en même temps que des neurophysines. L'ocytocine et la vasopressine sont des nonapeptides de structure chimique très proche l'une de l'autre.

La vasopressine est libérée lors de décharges phasiques des neurones magnocellulaires, en réponse à l'hypovolémie et surtout à l'hyperosmolarité. Elle agit par l'intermédiaire de récepteurs V1 pour entraîner une vasoconstriction, mais surtout par l'intermédiaire de récepteurs V2 pour favoriser la réabsorption d'eau au niveau du tubule rénal. D'autres neurones, n'appartenant pas au système magnocellulaire, produisent également de la vasopressine qui joue un rôle de neurotransmetteur et s'intègre dans des fonctions variées.

L'ocytocine est libérée lors de décharges à haute fréquence des neurones correspondants, décharges qui, durant la période d'allaitement, sont synchrones pour l'ensemble des neurones ocytocinergiques magnocellulaires. Cette libération est déclenchée en particulier par les stimulations vaginales ou la stimulation des mamelons. L'ocytocine intervient dans le réflexe d'éjection de lait, assurant la contraction intermittente des cellules musculaires lisses des acinus mammaires durant la têtée continue du nourrisson. Elle intervient aussi dans les contractions utérines de l'accouchement. L'ocytocine intervient enfin, non seulement en tant que neurohormone mais aussi en tant que neurotransmetteur, dans le comportement sexuel et le comportement parental.

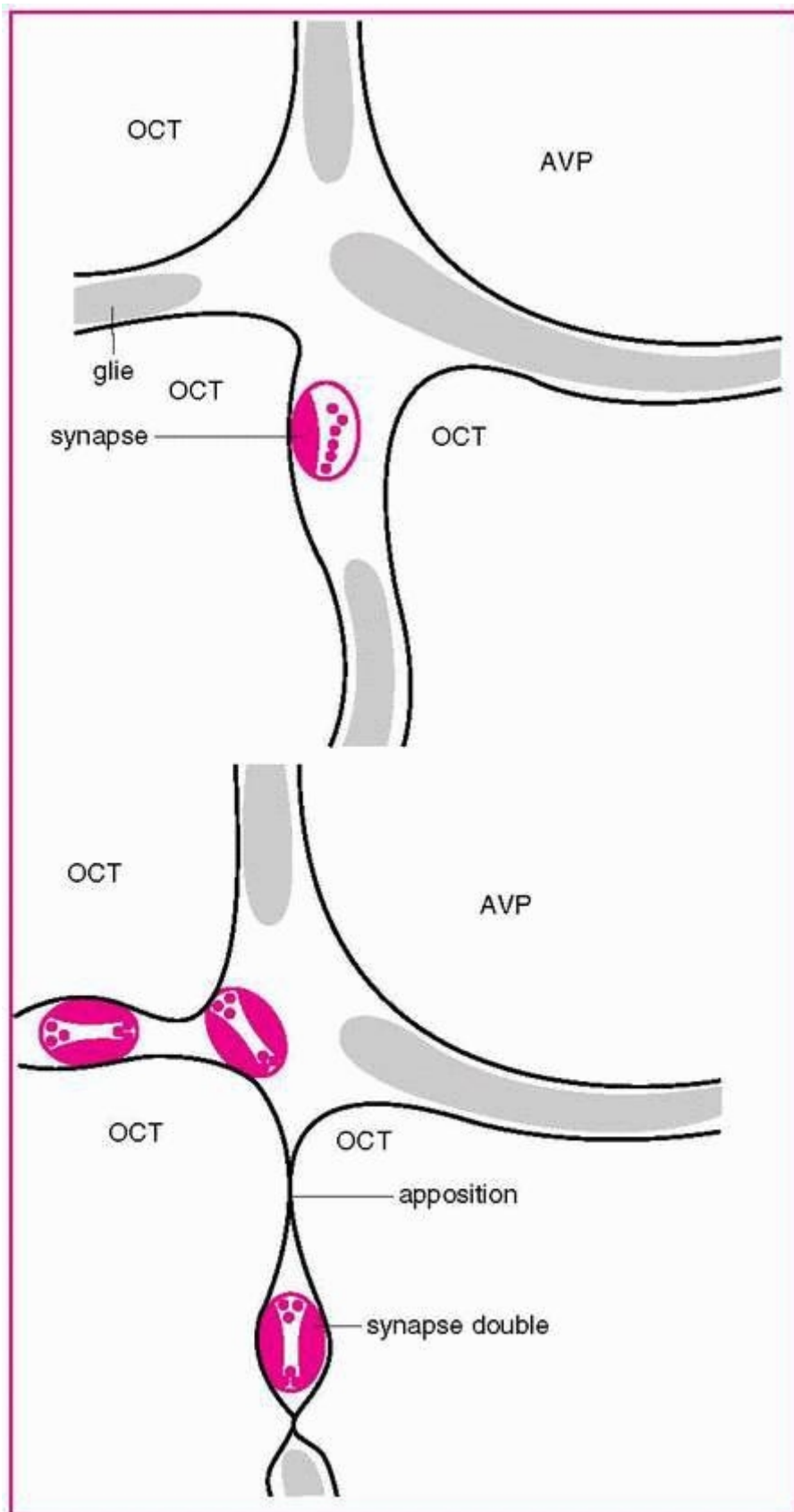


Figure 3.7 Plasticité du système magnocellulaire durant la période d'allaitement.

[Retour au début](#)

HYPOTHALAMUS ET RYTHMES BIOLOGIQUES

Le temps intervient en tant que paramètre fondamental dans tous les processus cellulaires, qu'il s'agisse d'une réaction enzymatique, d'une variation du potentiel de membrane, de la transcription des gènes ou de la division cellulaire. À l'échelle de l'organisme, de nombreux phénomènes connaissent également une régulation temporelle, qu'il s'agisse de l'agencement et de la différenciation des cellules durant l'ontogenèse, de la rythmicité cardiaque ou respiratoire, de l'exécution du mouvement, du décodage d'informations sensorielles ou du langage, ou encore de l'activité globale du sujet.

À cette nécessité de respecter certaines contraintes temporelles répond l'existence d'*horloges biologiques*. Certains tissus et organes possèdent leur propre horloge, tel le cœur au sein duquel le tissu nodal génère et propage des dépolarisations périodiques assurant la contraction régulière du myocarde. Le cerveau lui-même possède des systèmes oscillants capables de générer des rythmes. Ces générateurs de rythmes cérébraux contrôlent ainsi soit des phénomènes somatiques tels que la ventilation, soit le fonctionnement même du système nerveux en assurant la cohérence temporelle du transfert des signaux - rôle dévolu en particulier au rythme à 40 Hz qui joue un rôle un peu comparable à celui de l'horloge d'un ordinateur.

L'organisme se caractérise donc par la multiplicité des horloges biologiques, dont l'étude fait l'objet de la *chronobiologie*, chacune de ces horloges fonctionnant de façon plus ou moins indépendante des autres et régissant un ou quelques paramètres physiologiques. Cependant, chez les vertébrés, certains rythmes biologiques affectent l'organisme dans sa globalité. Il s'agit de rythmes permettant d'adapter l'activité de l'individu aux variations périodiques que subit son environnement terrestre, variations liées à la rotation de la planète sur son axe (alternance jour/nuit) et autour du soleil (rythmes saisonniers). Ces rythmes, dont la périodicité correspond approximativement à la durée du jour (rythme circadien) pour les premiers et à la durée d'une année (rythme circannuel) pour les seconds, sont gérés par un système d'horloge constitué de deux pôles, d'une part le noyau suprachiasmatique situé dans l'hypothalamus antérieur, d'autre part l'épiphyse ou glande pinéale située dans la région de l'épithalamus.

Mise en évidence de l'horloge circadienne: expériences de «libre cours»

Il est établi de longue date que de nombreux paramètres physiologiques tels que le sommeil, la température corporelle ou les sécrétions endocrines font l'objet de variations circadiennes. Cependant, l'existence de fluctuations de ces paramètres au cours du nycthémère ne suffit pas pour affirmer l'existence d'une horloge interne, dans la mesure où de telles variations peuvent simplement dépendre des modifications de l'environnement. Il est donc nécessaire, afin de mettre en évidence d'éventuelles horloges, de supprimer les informations temporelles provenant de l'environnement. L'isolement temporel, obtenu lors d'expériences de libre cours, permet ainsi d'observer la conservation des rythmes physiologiques chez des sujets privés de tout repère temporel.

Initialement développé par Aschoff et Weaver, l'isolement temporel consiste à

placer un sujet dans une situation où il ne dispose d'aucune information quant au niveau d'éclairement solaire, d'aucune horloge ni d'aucune information permettant de connaître indirectement l'heure. Effectuées sur des sujets volontaires dans des bunkers aménagés, dans des grottes ou dans des centres d'isolement spécialement conçus à cet effet, les expériences de libre cours permettent de mettre en évidence la persistance de rythmes circadiens chez les sujets isolés. Dans ces conditions, les sujets conservent un rythme circadien concernant l'alternance veille/sommeil, l'activité, les horaires de repas, la température corporelle ou encore les sécrétions endocriniennes. La persistance de ces rythmes en l'absence de tout repère temporel traduit ainsi l'existence d'un (voire de plusieurs) mécanisme(s) d'horloge interne (Fig. 3.8). De plus, ces différents paramètres demeurent synchronisés et conservent donc une relation de phase à peu près fixe, ce qui signifie qu'ils dépendent soit d'un même oscillateur, soit de différents oscillateurs synchronisés entre eux. Enfin, la plupart des sujets soumis à ces conditions d'isolement temporel adoptent, pour ces rythmes circadiens, une périodicité située aux alentours de 25 heures. Cela signifie qu'en conditions naturelles, la périodicité de l'horloge circadienne est constamment ramenée à 24 heures par des signaux extérieurs, qualifiés de synchroniseurs. Hormis les synchroniseurs sociaux chez l'homme, le principal synchroniseur est l'alternance d'éclairement et d'obscurité.

Une horloge circadienne similaire existe chez toutes les espèces animales. Il est, par exemple, aisé de mettre en évidence les variations circadiennes de l'activité chez le hamster, en disposant l'animal dans une cage munie d'un actimètre constitué d'un tambour dans lequel l'animal peut déambuler. Lorsque l'animal est placé dans une situation d'éclairement constant ou d'obscurité constante, son activité (mesurée d'après le nombre de tours effectués) adopte une distribution circadienne, avec là encore une périodicité voisine de 25 heures.

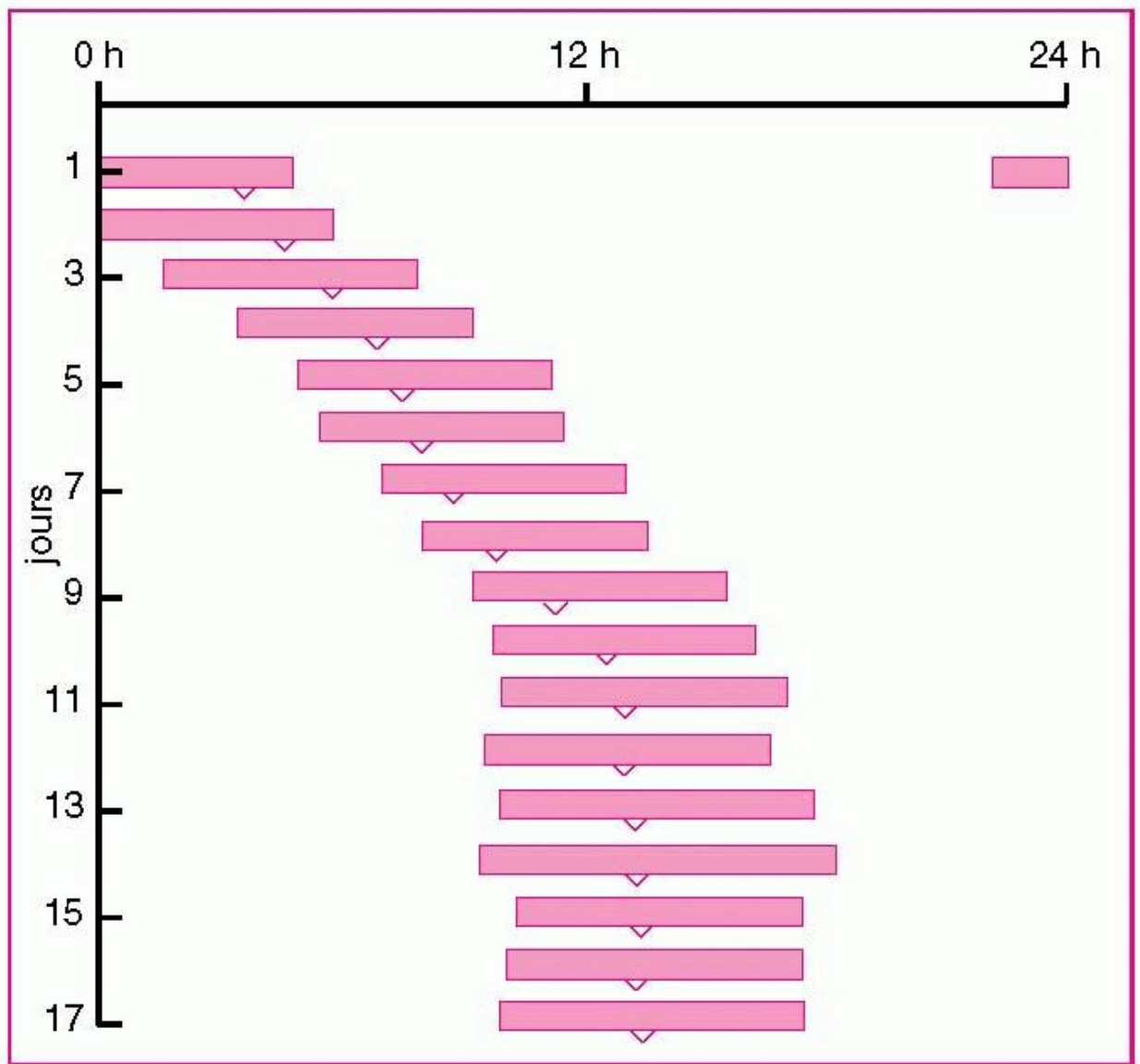


Figure 3.8 Expérience de libre cours: mise en évidence de l'horloge circadienne et des synchroniseurs. Diagramme représentant les périodes de sommeil (indiquées par un trait sombre) chez un sujet en situation d'isolement temporel pendant 10 jours. Les horaires de sommeil se décalent de façon assez régulière vers la droite au fur et à mesure des jours, et l'inclinaison de ce décalage progressif permet de mesurer la période propre de l'horloge interne qui est de l'ordre de 25 heures. Les triangles orientés vers le bas représentent l'heure où la température corporelle est la plus basse, et l'on remarque la synchronisation conservée entre ce rythme thermique et le rythme veille/sommeil. À partir du 11^e jour, l'éclairement est imposé par un opérateur extérieur, avec une périodicité de 24 heures pour le cycle lumière-obscurité, mais selon un cycle inversé: le rythme de l'horloge interne s'adapte alors à la période imposée par le synchroniseur lumineux.

Synchroniseurs et courbe de réponse de phase

Nous avons vu que le hamster placé dans des conditions d'éclairement constantes adopte spontanément un rythme de 25 heures. En revanche, dès

que l'on rétablit des horaires d'éclairement obéissant à une périodicité de 24 heures (par exemple 12 heures d'éclairement et 12 heures d'obscurité), l'activité du hamster adopte elle aussi une périodicité de 24 heures, la période d'activité correspondant, chez cet animal nocturne, à la phase d'obscurité. Un éclairage imposé modifie donc la période propre de l'horloge circadienne, ce qui démontre d'une part la plasticité de cette horloge, d'autre part le rôle de synchroniseur joué par le niveau d'éclairement ambiant. Il est ainsi possible, chez le hamster, d'entraîner le rythme circadien en faisant varier la périodicité de l'alternance lumière/obscurité. En imposant 10 heures d'éclairement et 10 heures d'obscurité, le rythme circadien d'activité adoptera une périodicité de 20 heures. Inversement, il est possible d'allonger la période du rythme circadien jusqu'à 28 ou 30 heures en imposant des périodes d'éclairement et d'obscurité de 14 ou 15 heures. En deçà et au-delà de ces valeurs, la périodicité de l'éclairement ne parvient plus à entraîner l'horloge circadienne de l'animal, même pour un niveau d'éclairement intense. La plasticité de l'horloge s'avère donc limitée à quelques heures en plus ou en moins par rapport à sa *période propre*, qui se situe aux alentours de 25 heures.

Ce type d'expérience peut également être appliqué à l'homme en situation d'isolement temporel. Des horaires d'éclairement imposés permettent de réduire ou d'allonger la période du rythme circadien, ici aussi dans certaines limites. L'information lumineuse constitue donc un *synchroniseur* de l'horloge circadienne chez l'homme. D'autres signaux jouent également un rôle de synchroniseur. Le synchroniseur social regroupe l'ensemble des contraintes temporelles imposées par la vie en société (heure du lever, heure des repas, horaires de travail, etc.). Ces synchroniseurs sociaux jouent un rôle fondamental chez l'homme, mais qui n'est pas négligeable chez les animaux vivant en société. Enfin, l'activité physique joue elle aussi un rôle de synchroniseur. Chez le hamster en situation de libre cours, le blocage du tambour durant les périodes d'activité de l'animal modifie son rythme circadien. En fait, l'horloge circadienne est capable de conditionnement pavlovien, ce qui signifie que tout stimulus possédant une relation de phase fixe avec le rythme circadien du sujet est susceptible, à terme, de jouer un rôle de synchroniseur. Au stimulus naturel (l'éclairement) s'ajoutent donc divers synchroniseurs secondaires acquis à la suite de ce type de conditionnement.

L'exposition à la lumière durant la période nocturne modifie la phase du rythme circadien soit dans le sens d'un retard de phase lorsqu'elle se situe en début de nuit, soit dans le sens d'une avance de phase lorsqu'elle se situe en fin de nuit. En revanche, la période diurne correspond à la zone indifférente de la courbe de réponse de phase.

Les *synchroniseurs* sont donc définis comme *l'ensemble des signaux susceptibles de modifier la phase du rythme circadien du sujet*. Toutefois, cette action sur la phase dépend de l'heure à laquelle le stimulus est appliqué. Ainsi, l'application d'un stimulus lumineux durant la période d'éclairement est dépourvu d'effet (période neutre). Le même stimulus lumineux appliqué en fin de nuit provoquera une avance de phase, tandis que son application en début de nuit provoquera un retard de phase (Fig. 3.9). L'effet d'un synchroniseur donné se définit donc par la courbe de réponse de phase, qui indique les

modifications de la phase du rythme circadien en fonction de l'heure à laquelle le stimulus est appliqué. Il faut également tenir compte de l'intensité du stimulus puisqu'elle peut faire varier l'aspect et surtout l'amplitude des déflexions de la courbe de réponse de phase. Contrairement à ce qui avait été avancé chez l'homme, il n'existe pas de seuil d'intensité au-dessus duquel un stimulus lumineux fait varier la phase du rythme circadien. Il s'avère qu'un stimulus correspondant à un éclairage artificiel usuel (50 à 150 lux) suffit pour induire une réponse de phase, avec certes une moindre amplitude qu'un éclairage d'origine solaire (au-dessus de 2 000 à 3 000 lux).

Désynchronisation interne

En l'absence de tout synchroniseur, le sujet se trouve en situation de libre cours. Dans ces conditions, la persistance d'un rythme circadien reflète l'activité d'une (voire de plusieurs) horloge(s) interne(s). De nombreux paramètres physiologiques subissent des variations circadiennes, parmi lesquels la température centrale, la vigilance ou certaines sécrétions endocrines. Ces différents paramètres présentent, tant en situation physiologique (avec synchroniseurs) qu'en situation de libre cours (sans synchroniseurs) une relation de phase fixe. Ainsi, la température centrale atteint sa valeur minimale durant la seconde partie de la période de sommeil. Le pic principal de sécrétion de l'hormone de croissance coïncide avec la première heure de sommeil, tandis que le pic de sécrétion de l'ACTH survient en fin de sommeil.

Cependant, chez des sujets exposés à une situation de libre cours pendant des durées prolongées, il est parfois possible d'observer un état de désynchronisation interne, caractérisé par la rupture des relations de phase entre certains de ces paramètres circadiens. Dans cette situation de désynchronisation interne, le rythme thermique conserve une période voisine de 24 heures, tandis que l'alternance veille/sommeil obéit à une périodicité plus lente, volontiers supérieure à 30 heures (Fig. 3.10). Dans la mesure où il n'existe pas de relation harmonique entre ces différents rythmes, les relations de phase disparaissent nécessairement. Tout se passe alors comme s'il existait deux horloges ou deux oscillateurs, l'un régissant les variations circadiennes de la température centrale, et l'autre contrôlant l'alternance veille/sommeil.

En situation physiologique, ces deux oscillateurs fonctionneraient de façon couplée, mais se désolidariseraient l'un de l'autre dans la situation de désynchronisation interne. Selon ce «modèle à deux oscillateurs», l'oscillateur thermique, doté d'une période propre voisine de 24 heures et peu influençable par les signaux synchroniseurs, est appelé l'oscillateur fort, tandis que l'oscillateur régissant l'alternance veille/sommeil, doté d'une période propre plus longue et surtout plus plastique, est appelé l'oscillateur faible. L'entraînement réciproque de ces deux «horloges» permettrait d'obtenir, en situation physiologique, une relation de phase fixe entre les différents paramètres circadiens qu'ils régulent. Il faut cependant remarquer que l'existence de telles oscillations indépendantes ne relève pas nécessairement de deux horloges anatomiquement ou physiologiquement distinctes. Si l'horloge «thermique» correspondant à l'oscillateur fort est liée au noyau suprachiasmatique situé dans l'hypothalamus antérieur, l'alternance veille/sommeil ne nécessite pas un mécanisme d'horloge

indépendant. Le cycle veille/sommeil peut en effet s'établir comme la résultante de deux processus cumulatifs alternants: déclenchement du sommeil en fonction de la durée d'éveil préalable et interruption du sommeil en fonction de la durée de sommeil préalable. Dans cette perspective, l'alternance veille/sommeil ne serait plus asservie à un oscillateur indépendant, mais constituerait elle-même le balancier de sa propre horloge.

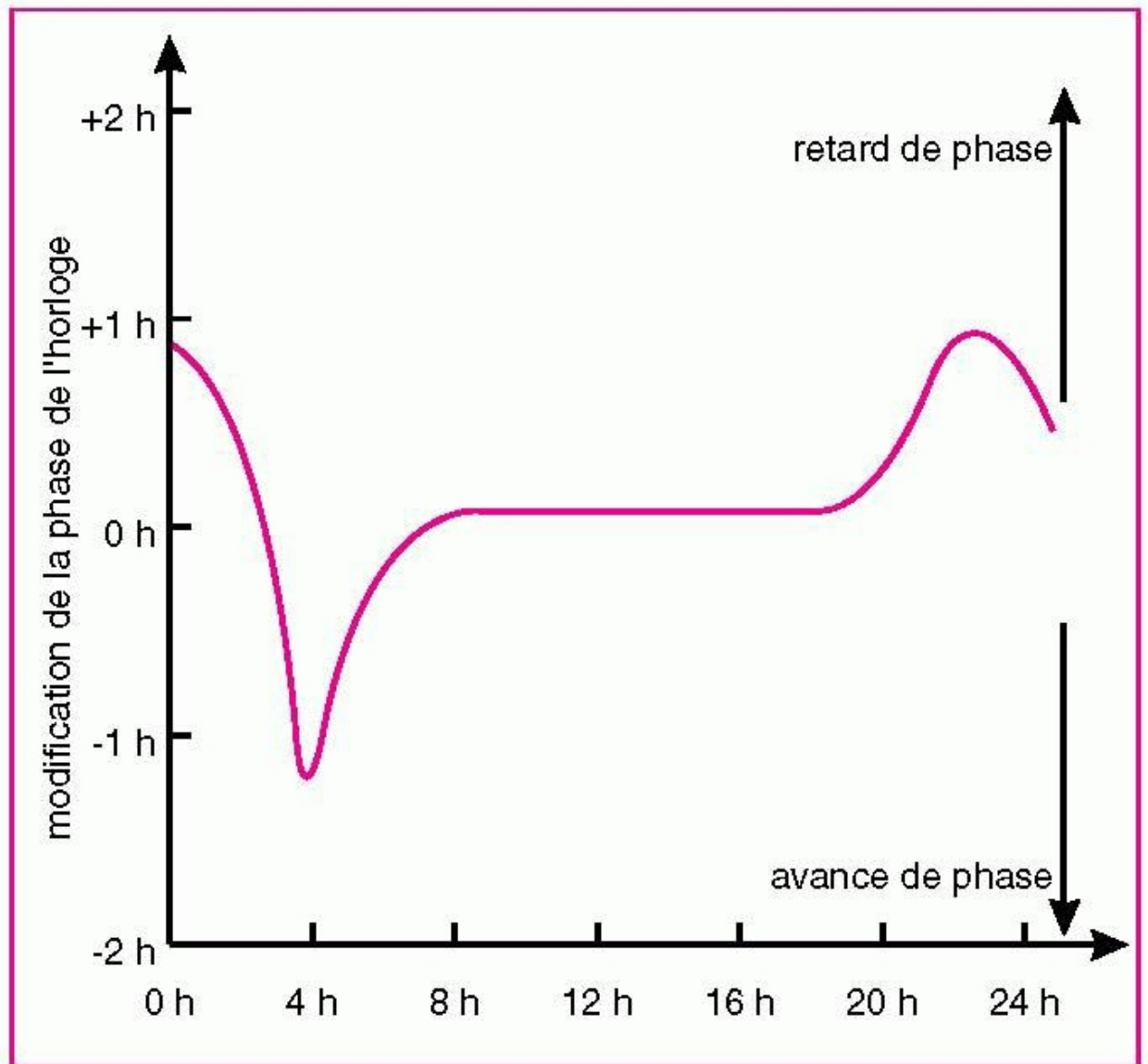


Figure 3.9 Courbe de réponse de phase pour un stimulus lumineux.

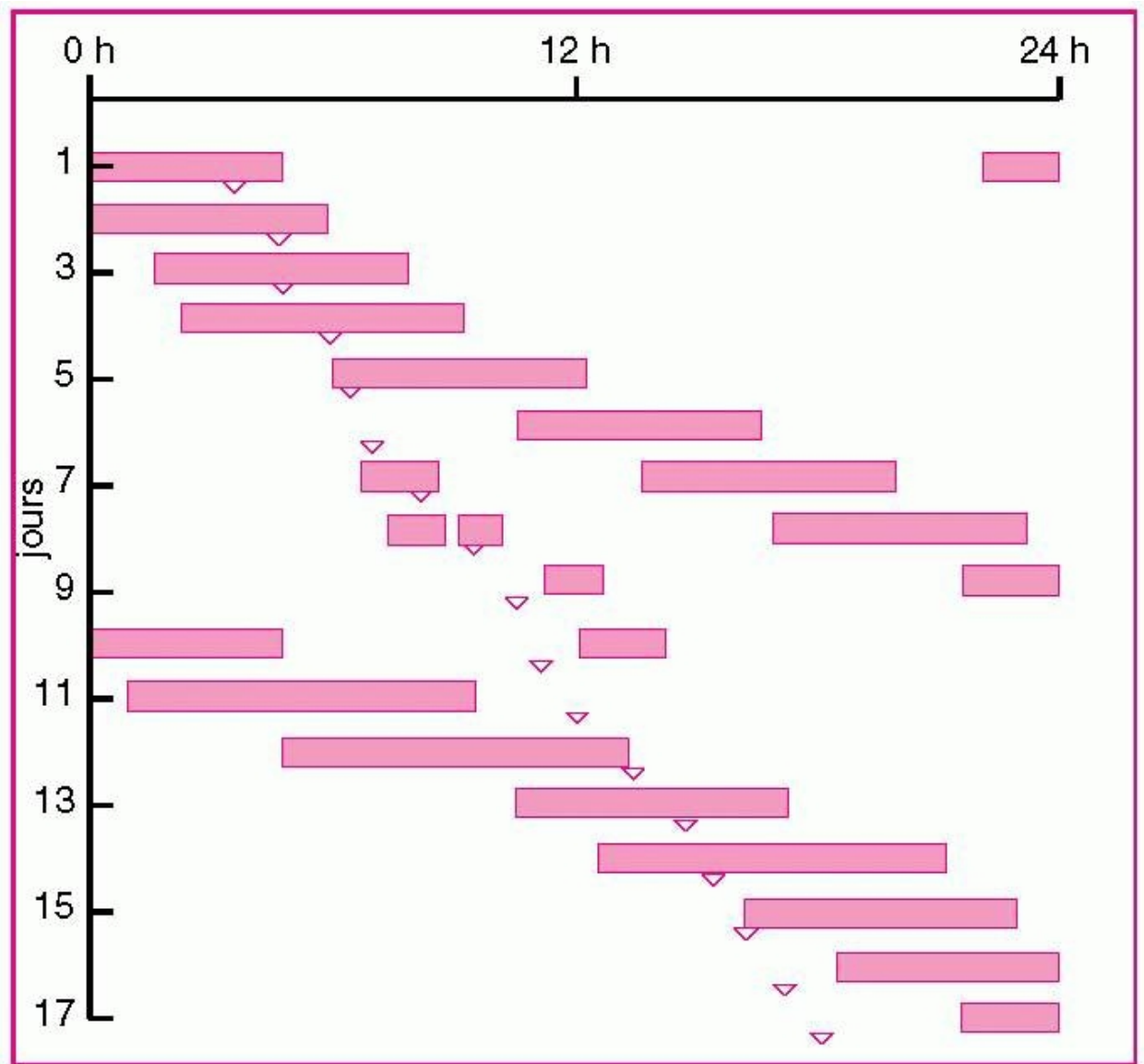


Figure 3.10 Désynchronisation interne entre rythme thermique et rythme veille/sommeil. La désynchronisation interne peut survenir après un décalage horaire important ou lors d'expériences d'isolement temporel prolongées comme dans cette illustration. Le rythme veille/sommeil (les périodes de sommeil sont représentées par les traits sombres) adopte alors volontiers une période longue, et se désolidarise du rythme thermique (les triangles correspondant au minimum de la courbe thermique), dont la périodicité demeure voisine de 25 heures. Lorsque le minimum thermique survient durant la période d'éveil, le sujet a tendance à faire autour de ce point des siestes qui lui permettent d'effectuer du sommeil paradoxal.

Dans la situation de désynchronisation interne, les principaux paramètres dotés de fluctuations circadiennes conservent une relation de phase fixe soit avec la température centrale, soit avec le cycle veille/sommeil. Ainsi, le rythme circadien de l'axe corticotrope (ACTH et cortisol) conserve la même périodicité que les variations de la température centrale. En revanche, d'autres sécrétions endocrines telles que celle de l'hormone de croissance (GH) adoptent la périodicité du rythme veille/sommeil. L'un des éléments le plus surprenant tient à

ce que le sommeil paradoxal conserve une relation de phase non pas avec le cycle veille/sommeil, mais avec le rythme thermique: la probabilité d'effectuer une phase paradoxale demeure, dans ces conditions comme en situation physiologique, maximale au voisinage du minimum de la courbe thermique (et les sujets en désynchronisation interne font volontiers une sieste comportant du sommeil paradoxal lorsque le minimum de la courbe thermique survient durant la période d'éveil du cycle veille/sommeil).

En dehors de situations expérimentales, cet état de désynchronisation interne s'observe dans les jours qui suivent un décalage horaire important (*jet-lag*). Le franchissement rapide de plusieurs fuseaux horaires se traduit, selon la direction du vol, par une avance ou un retard de la phase du rythme circadien. Dans ces conditions, le cycle veille/sommeil, plus plastique, se resynchronise plus rapidement que le rythme thermique. Il en résulte une situation transitoire de désynchronisation interne, avec un cortège de symptômes dus à la perturbation de la relation de phase entre certains paramètres (température centrale, cortisol, sommeil paradoxal) et l'activité du sujet. Des problèmes analogues peuvent se rencontrer chez les sujets travaillant en horaires alternés ou travail posté, dans lequel les horaires de travail sont tantôt diurnes, tantôt nocturnes.

Horloge suprachiasmatique

Il existe au sein du système nerveux deux structures assurant la fonction d'horloge circadienne, le noyau suprachiasmatique et l'épiphyse. L'activité de ces deux structures est interdépendante.

Chez un animal placé en situation de libre cours, la lésion des noyaux suprachiasmatiques, situés dans l'hypothalamus antérieur, supprime les rythmes circadiens. Les variations circadiennes de la température corporelle, des sécrétions endocrines disparaissent, tandis que le sommeil et l'activité de l'animal deviennent fragmentés, sans organisation temporelle stable. Par ailleurs, il est possible d'obtenir des explants de noyau suprachiasmatique maintenus en survie *in vitro*. L'enregistrement électrophysiologique des neurones contenus dans de tels explants montre que leur activité obéit à un rythme circadien dont la période est d'environ 25 heures, avec approximativement 12 heures d'activité élevée et 12 heures d'activité réduite. L'activité électrique de ces explants permet de distinguer deux populations de neurones dont les périodes d'activité sont en opposition de phase. De même, il est possible de mesurer la libération de certains neuropeptides caractéristiques de ces neurones (vasopressine libérée durant la période diurne, *vasoactive intestinal polypeptide* ou VIP libéré pendant la période nocturne) ou l'expression des ARNm correspondants. Dans un explant maintenu *in vitro* en condition de survie comme dans un noyau suprachiasmatique *in vivo*, la transcription de ces neuropeptides et leur libération obéit à un rythme circadien, avec une opposition de phase entre ces deux substances.

Une souche de hamsters mutants (mutation *tau*) a pu être isolée, caractérisée par un rythme circadien accéléré, et dont la période propre de l'horloge suprachiasmatique se situe aux alentours de 22 heures pour les hétérozygotes et 20 heures pour les homozygotes au lieu de 24 heures pour le phénotype

sauvage. Si l'on lèse le noyau suprachiasmatique d'un phénotype sauvage, son rythme circadien d'activité disparaît. Il est ensuite possible de lui greffer un noyau suprachiasmatique prélevé sur un embryon de mutant *tau*: l'animal retrouve alors un rythme circadien qui adopte la période propre imposée par l'horloge mutante, en l'occurrence 20 heures. Le noyau suprachiasmatique apparaît donc nécessaire et suffisant pour générer un rythme circadien.

Les synchroniseurs permettent d'ajuster au jour le jour la période ou la phase de l'horloge suprachiasmatique aux contraintes imposées par l'environnement. En situation habituelle, ces signaux interviennent pour ramener à 24 heures la période propre qui se situe en moyenne aux alentours de 25 heures. Dans des situations plus inhabituelles de décalage horaire, ces signaux permettent d'adapter la phase de l'horloge aux horaires d'éclairement ou d'activité dans le nouvel environnement. Le principal synchroniseur chez l'animal est le synchroniseur lumineux. Effectivement, l'horloge suprachiasmatique des mammifères reçoit, par le faisceau rétinohypothalamique, des informations d'origine rétinienne qui l'informent sur le niveau d'éclairement ambiant. Il recevrait également des informations visuelles en provenance du thalamus (corps genouillé latéral). Les photorécepteurs situés à l'origine de ces signaux seraient des cônes, et il a même été avancé que, pour certaines espèces de mammifères, les signaux lumineux capables de resynchroniser l'horloge circadienne n'appartiennent pas à la bande visible mais aux ultraviolets, caractéristiques de l'éclairement solaire.

Épiphyse et mélatonine

Chez les mammifères, l'épiphyse représente une seconde horloge dont le mécanisme est asservi au rythme imposé par le noyau suprachiasmatique. Située dans la région de l'épithalamus, en arrière du troisième ventricule, cette glande (également nommée glande pinéale et qui constituait, pour Descartes, pas moins que le siège de l'âme) produit une hormone, la mélatonine, dérivée de la sérotonine. La synthèse de mélatonine à partir de la sérotonine est régulée par l'arylalkylamine N-acétyltransférase.

La sécrétion de mélatonine correspond à la phase nocturne du nycthémère. La glande pinéale remplit une double fonction de montre et de calendrier, autrement dit celle d'horloge circadienne (le débit instantané de sécrétion dépendant de l'alternance jour-nuit) et celle d'horloge circannuelle (la sécrétion cumulée de mélatonine sur le nycthémère dépendant de la photopériode, c'est-à-dire de la durée relative du jour et de la nuit). Les fonctions de la mélatonine demeurent assez mal connues chez l'homme. Elle favoriserait le sommeil et participerait au contrôle circadien ou circannuel de certains axes endocriniens. En revanche, elle joue un rôle majeur chez les animaux dont l'activité sexuelle obéit à un rythme circannuel. Chez ces espèces à reproduction saisonnière, la mélatonine régule l'axe gonadotrope non seulement au niveau périphérique, mais aussi au niveau central, et permet de faire coïncider la période des naissances avec les saisons les plus propices au développement de la progéniture.

La stricte dépendance de la sécrétion de mélatonine vis-à-vis de l'éclairement ambiant suppose que la lumière constitue, ici encore, un puissant synchroniseur.

Chez certains amphibiens et reptiles, la détection du niveau d'éclairement ambiant destinée à synchroniser l'épiphyse est assurée par un organe distinct du système visuel. Ce troisième œil, encore appelé œil pariétal ou œil pinéal, est un organe photosensible composé de cônes, mais dépourvu de cornée et de cristallin, situé sous le squelette crânien au voisinage de l'épiphyse. Étant donné le développement des hémisphères cérébraux, une telle disposition devient impossible chez les mammifères, chez lesquels les signaux lumineux provenant de la rétine atteignent l'épiphyse par l'intermédiaire du faisceau rétinohypothalamique et du noyau suprachiasmatique, qui assure ainsi la commande du rythme de sécrétion de la mélatonine. Une voie composée de quatre neurones permet le couplage, via le système sympathique péricarotidien, du noyau suprachiasmatique et de l'épiphyse: 1) un premier neurone issu du noyau suprachiasmatique et destiné au noyau paraventriculaire; 2) un second neurone issu du noyau paraventriculaire et destiné à la colonne intermedio-latérale de la moelle cervicale; 3) un protoneurone sympathique destiné au ganglion cervical supérieur; et 4) un deutoneurone sympathique, empruntant le plexus péricarotidien pour se terminer sur les pinéaloctes de l'épiphyse (Fig. 3.11). La noradrénaline libérée par ce neurone sympathique durant la phase d'obscurité agit, par l'intermédiaire de récepteurs β -adrénergiques, pour induire la synthèse et la libération de mélatonine. En retour, il existe des récepteurs de la mélatonine dans le noyau suprachiasmatique, et la mélatonine serait capable d'ajuster le fonctionnement de cette structure. *La composante nerveuse (le noyau suprachiasmatique) et la composante endocrine (l'épiphyse) de l'horloge circadienne seraient donc couplées de façon bidirectionnelle.*

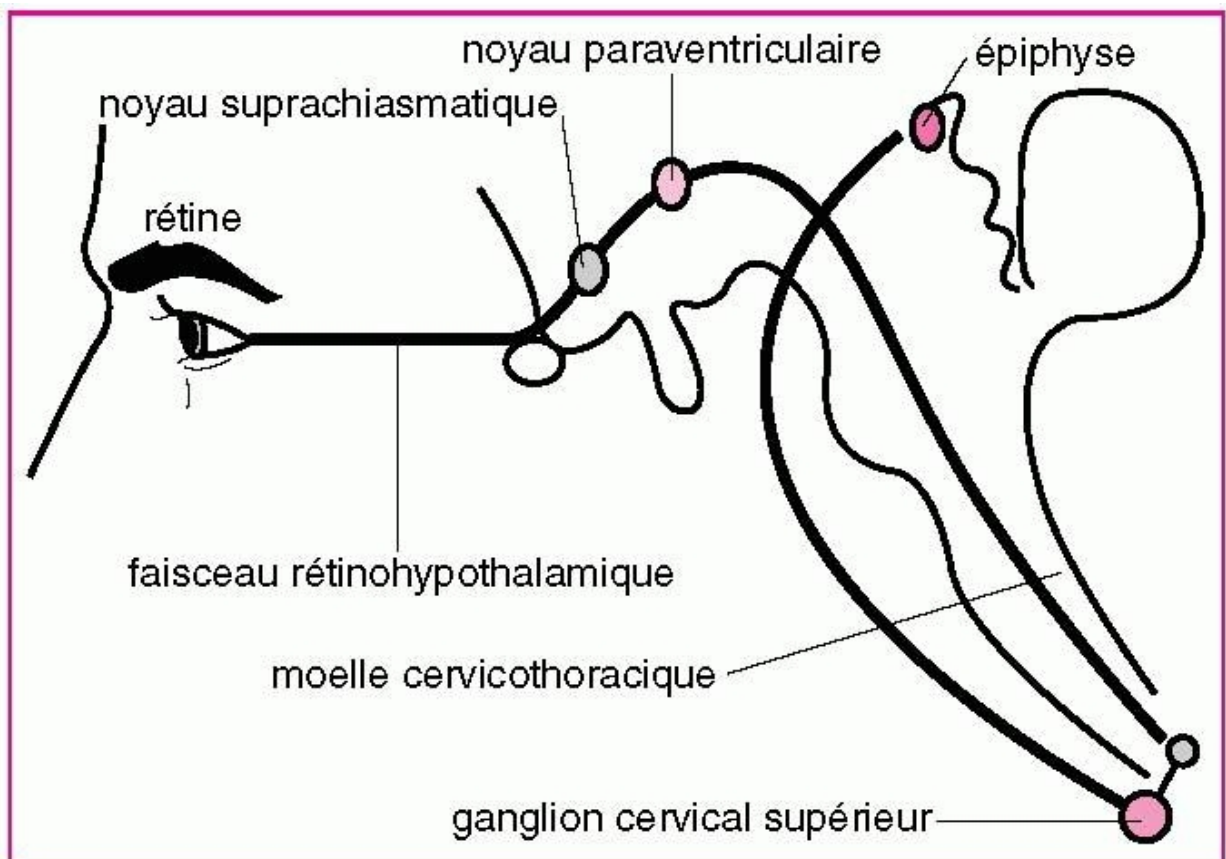


Figure 3.11 Relations nerveuses entre rétine, noyau suprachiasmatique et épiphyse.

Mécanisme de l'horloge

La rythmicité de certaines horloges repose sur les *propriétés électrophysiologiques* des cellules. Il en est ainsi des cellules nodales, régissant le rythme cardiaque, ou de certains neurones thalamiques doués de propriétés d'autorythmicité. Cependant, de telles variations du potentiel de membrane s'accordent avec des rythmes de fréquence assez élevée, tels que le cycle cardiaque, l'électrogenèse thalamocorticale ou la résonance des cellules ciliées de l'oreille interne. Bien que les premières hypothèses aient envisagé un mécanisme électrophysiologique pour rendre compte de l'activité électrique intermittente des neurones suprachiasmatiques ou de la libération périodique des neurotransmetteurs dans cette structure, il fallut faire appel à d'autres concepts pour appréhender le mécanisme de l'horloge circadienne. De fait, le mécanisme de ces horloges repose sur des phénomènes dont le déroulement temporel est bien plus lent que l'activation et l'inactivation de canaux ioniques, puisqu'il s'agit de *phénomènes transcriptionnels* (Fig. 3.12).

La compréhension du fonctionnement de l'horloge circadienne doit beaucoup à l'analyse des mutations modifiant ou supprimant les rythmes circadiens chez la drosophile et chez les mammifères. Ainsi les gènes *per* (*period*) et *tim* (*timeless*) de la drosophile codent pour des protéines dont l'expression obéit à un rythme circadien, et sont conservés puisqu'ils existent, sous une forme peu différente (*per-1*, *per-2*, *per-3* et *tim*), dans le noyau suprachiasmatique des mammifères, avec ici encore une expression correspondant à un rythme circadien. S'y ajoutent chez les mammifères les gènes *cry-1* et *cry-2*, dont l'expression obéit à la même régulation circadienne et qui sont indispensables à l'expression comportementale du rythme circadien. D'autres mutations suppriment le rythme circadien (c'est le cas des mutations affectant *clock* et *bmal1*), ou en modifient la période comme la mutation *tau*.

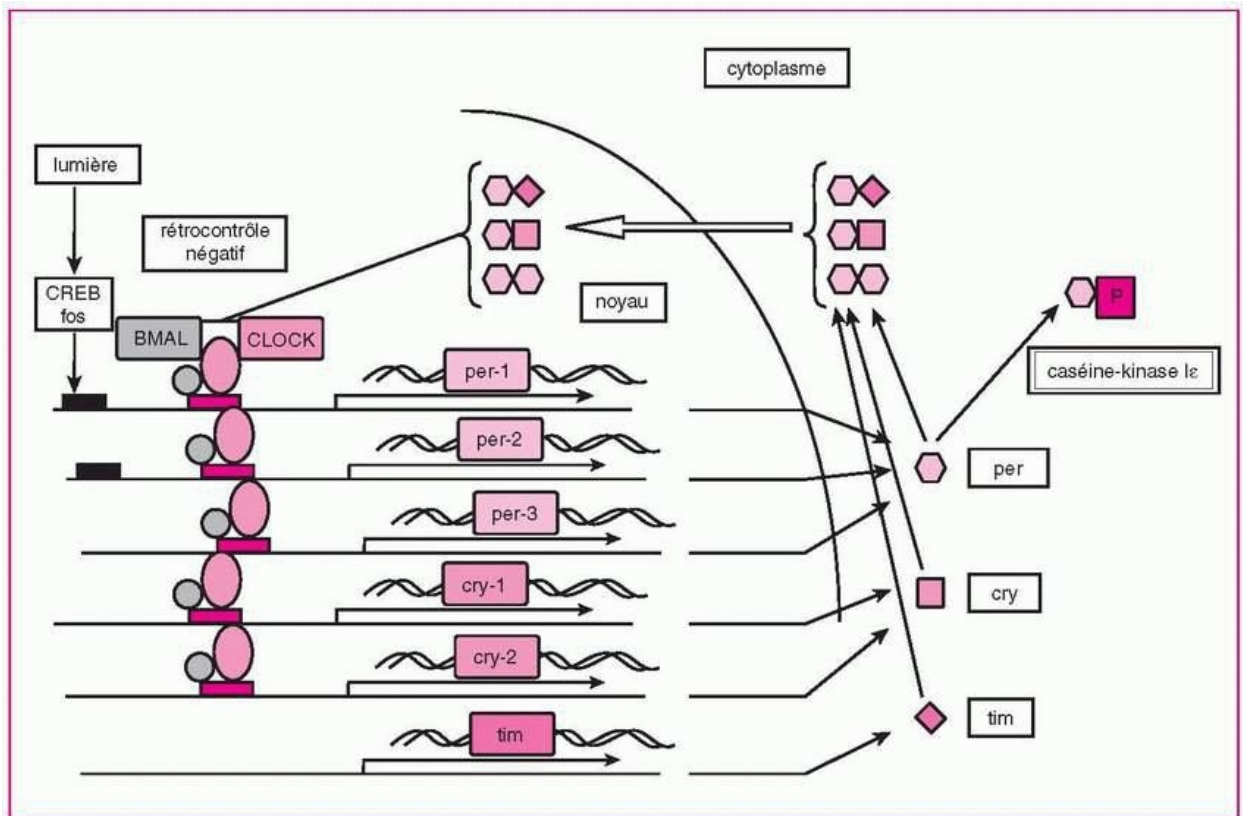


Figure 3.12 Fonctionnement de l'horloge circadienne.

Il est désormais possible de décrire, à partir de ces constituants, le mécanisme de l'horloge chez les mammifères. L'oscillateur repose sur la transcription rythmique d'un certain nombre de ces gènes (*per-1*, *per-2*, *per-3*, *tim*, *cry-1* et *cry-2*), dont les produits exercent un feed-back négatif sur leur propre transcription selon une période de 24 heures, tandis que *clock* et *bmal* activent la transcription de ces gènes. Le cycle débute donc par l'activation de la transcription de *per-1*, *per-2*, *per-3*, *tim*, *cry-1* et *cry-2* grâce à l'interaction du complexe formé par les facteurs de transcription Clock et Bmal sur le promoteur de ces gènes. La transcription puis la traduction de ces gènes conduit à l'accumulation progressive, dans les heures qui suivent, des protéines correspondantes au niveau du cytoplasme. Elles sont alors capables de s'associer pour former des complexes di ou polymériques, qui sont capables de translocation dans le noyau. Au delà d'un certain seuil, l'action nucléaire de ces complexes consiste à réprimer directement l'action de Clock/Bmal et donc à inhiber leur propre transcription. Cela apparaît environ au bout de 12 heures, et conduit à la disparition progressive, dans les 12 heures suivantes, de ces protéines du cytoplasme comme du noyau. Dès lors, l'activité du facteur de transcription Clock/Bmal peut à nouveau s'exprimer, ce qui correspond au départ du cycle suivant.

Les produits des gènes *cry-1* et *cry-2* sont capables de modifier la transcription de gènes «effecteurs», situés en aval de ce mécanisme d'horloge et contrôlés par elle, qui sont responsables des modifications physiologiques observées au cours du cycle circadien. Il peut ainsi s'agir de gènes codant pour des neuropeptides ou des canaux ioniques produits durant une phase donnée du

cycle. Le gène responsable de la mutation *tau* s'est avéré être une enzyme, la caséine-kinase I ϵ , capable de phosphoryler la protéine Per-1. Or cette phosphorylation masque un signal de localisation nucléaire, et retarde donc la translocation nucléaire de ce composant. En l'absence de caséine-kinase I ϵ , Per-1 accède plus rapidement au noyau et le cycle s'en trouve ainsi accéléré. Enfin les signaux synchroniseurs interviendraient en modifiant la transcription des gènes *per* (qui diffèrent entre eux par leur sensibilité à la lumière). Ainsi la stimulation lumineuse intense provoque, si elle est appliquée durant la période d'obscurité (c'est-à-dire dans la zone non indifférente de la courbe de réponse de phase), l'induction de facteurs de transcription, dont *c-fos*, dans les neurones du noyau suprachiasmatique, *c-fos* étant lui-même contrôlé par le facteur de transcription CREB. Les modifications de phase induites par l'éclairement reposent sur des perturbations, via *c-fos*, des séquences d'événements transcriptionnels, qui déterminent le rythme circadien (Fig. 3.12).

Le mécanisme aboutissant à la production intermittente de mélatonine par la glande pinéale est lui aussi assez bien connu. En effet, la noradrénaline libérée par les fibres sympathiques durant les périodes d'obscurité agit sur des récepteurs β -adrénergiques, couplés positivement avec l'adénylate-cyclase. La formation d'AMP cyclique permet l'activation de la protéine-kinase A (AMPc dépendante), qui induit à son tour l'activation par phosphorylation du facteur de transcription CREB (*cyclic-AMP responsive element binding protein*). L'activation de CREB, qui interagit alors avec les séquences CRE (*cyclic-AMP response element*) de la région promotrice de certains gènes, provoque deux phénomènes simultanés: 1) la transcription du gène codant pour la N-acétyl-transférase, enzyme contrôlant la synthèse de mélatonine; et 2) la transcription du facteur ICER (*inducible cyclic AMP response element early repressor*), qui code pour un peptide dont l'effet consiste à bloquer les effets transcriptionnels de CREB. L'induction de la N-acétyl-transférase par CREB est ainsi limitée dans le temps, et cesse dès que ICER est traduit en quantité suffisante (Fig. 3.13). Le signal noradrénergique, issu du noyau suprachiasmatique, est donc nécessaire pour déclencher la synthèse de mélatonine, mais l'épiphyse est dotée d'un mécanisme endogène assurant le caractère pulsatile de cette production. Au-delà de cette régulation transcriptionnelle concernant sa synthèse, la libération de la mélatonine par la glande pinéale est elle aussi contrôlée par le signal noradrénergique correspondant à la période d'obscurité.

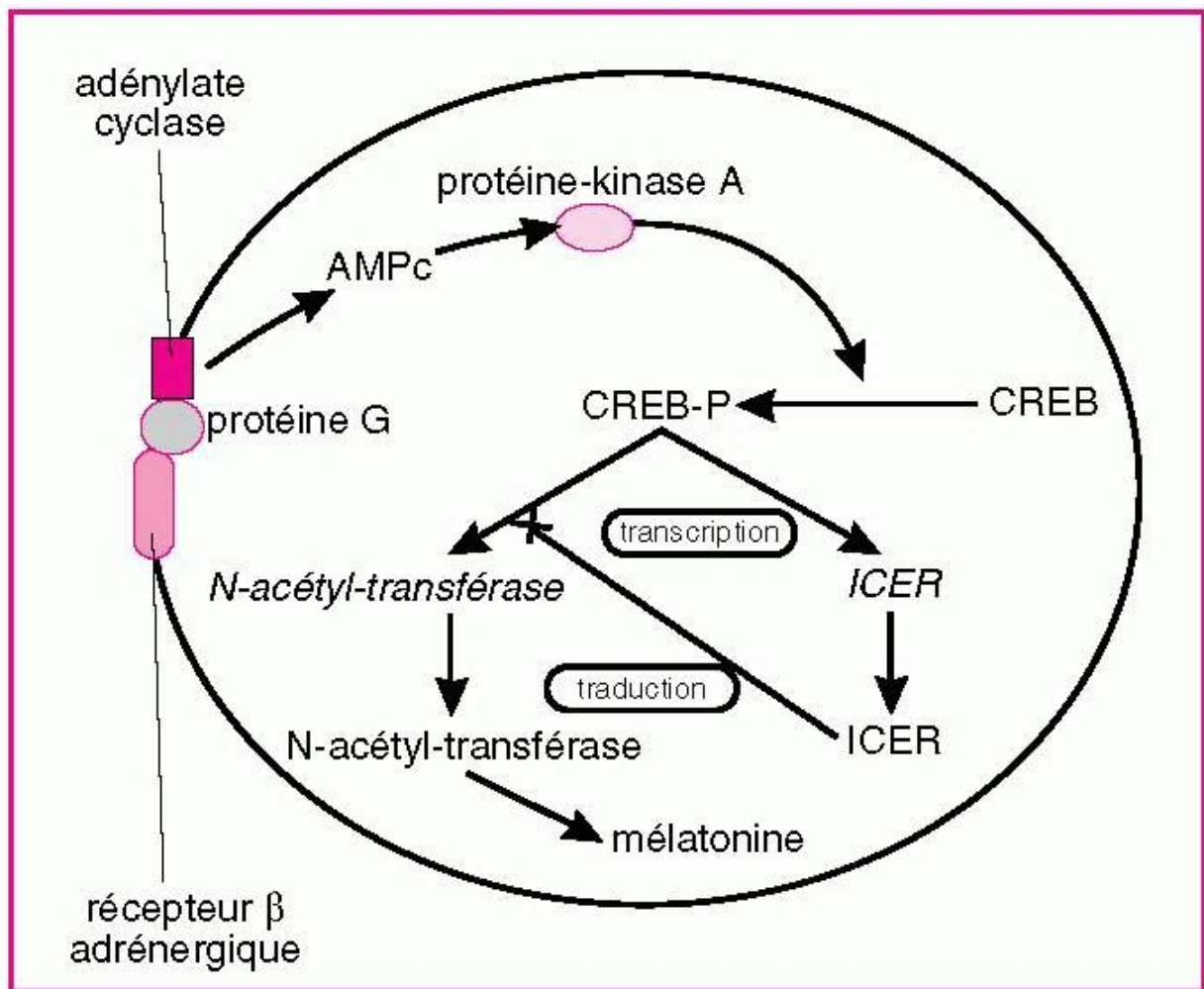


Figure 3.13 Contrôle noradrénergique de la production rythmique de mélatonine par l'épiphyse.

Les rythmes circadiens sont gérés par une horloge biologique, située dans le noyau suprachiasmatique, et dont le mécanisme repose sur des phénomènes transcriptionnels. La période propre de cette horloge interne est contrôlée par des informations issues de l'environnement, qui jouent un rôle de synchroniseurs, et dont le principal est le niveau d'éclairement. En situation de libre cours, c'est-à-dire en l'absence de synchroniseur, le sujet adopte un rythme circadien correspondant à la période propre de son horloge interne.

L'horloge suprachiasmatique contrôle ainsi divers paramètres tels que la température centrale, le rythme veille/sommeil et divers paramètres endocriniens. Cependant, ce contrôle s'exerce de façon plus ou moins directe: dans les situations de désynchronisation interne, certains paramètres circadiens conservent une relation de phase fixe avec le rythme généré par l'horloge suprachiasmatique, tandis que d'autres s'en désolidarisent et restent synchronisés sur le rythme veille/sommeil. Le noyau suprachiasmatique contrôle enfin une horloge endocrinienne, l'épiphyse, qui libère la mélatonine durant la période d'obscurité et dont la sécrétion cumulée dépend donc de la photopériode, autrement dit de la saison.

[Retour au début](#)

HYPOTHALAMUS ET THERMORÉGULATION

La température constitue un paramètre fondamental dans l'économie d'un organisme, puisqu'elle conditionne de multiples phénomènes, qu'il s'agisse de la vitesse des réactions métaboliques ou de l'association des ligands avec leurs récepteurs, de la cinétique des canaux ioniques, de la fluidité des membranes biologiques ou de l'équilibre acide-base. De ce fait, l'existence de variations thermiques importantes et surtout rapides pose des problèmes considérables en regard de la capacité de survie des individus.

Le monde animal se subdivise en deux catégories, les animaux à sang froid ou plus exactement à température variable, encore appelés *poïkilothermes*, et les animaux à sang chaud ou *homéothermes* qui sont les oiseaux et les mammifères - avec l'exception notable des rats-taupes qui ont perdu la capacité de thermoréguler, mais vivent dans des galeries exposées à des températures très stables. Le coût énergétique du maintien d'un gradient important entre température corporelle et milieu ambiant s'avère considérable pour les espèces ayant adopté l'homéothermie, et ce d'autant plus que l'animal est de petite taille, du fait d'un rapport surface/masse corporelle plus élevé. Ainsi, la taille minimale des animaux à sang chaud (colibri, souris) est bien supérieure à la taille minimale des animaux à sang froid. En revanche, l'absence de thermorégulation expose l'animal à des fluctuations thermiques parfois considérables, qui s'accompagnent d'un retentissement important sur de nombreux paramètres physiologiques et sur ses performances globales, nécessitant alors d'autres adaptations pour compenser sa vulnérabilité lorsque sa température s'écarte des valeurs optimales.

Ectothermie et endothermie

Cette distinction entre homéothermes, dotés d'un système de thermorégulation, et poïkilothermes qui en seraient dépourvus, appelle cependant quelques nuances. Les espèces à sang froid répondent aux variations de l'environnement thermique par une flexibilité de leur température corporelle, avec l'épargne énergétique qui s'ensuit. Néanmoins, elles adoptent, pour autant que leur environnement le leur permet, des stratégies comportementales visant à une homéothermie temporaire en recherchant, par exemple, une ambiance thermique appropriée. Si les animaux aquatiques sont peu exposés à des variations brutales de température, les animaux terrestres recherchent, lors de leurs périodes d'activité, une température qui leur garantit des performances optimales. Il en est ainsi du lézard qui s'expose au soleil ou du papillon qui s'échauffe par un frisson avant de prendre son envol. Les animaux à sang froid se caractérisent ainsi par leur flexibilité thermique vis-à-vis de l'environnement, mais utilisent leur comportement et leur environnement pour ajuster leur température corporelle lorsqu'ils en ont la possibilité. Leur adaptation thermique échappe aux régulations homéostatiques, et ce type d'adaptation est ainsi qualifié d'*ectothermie*.

En revanche, les animaux à sang chaud sont pourvus d'un système de régulation homéostatique de la température, comparable à un thermostat. Ils disposent donc de systèmes permettant d'assurer la production de chaleur

(thermogenèse) et sa dissipation (thermolyse). Ces systèmes peuvent être mis en jeu par le thermostat hypothalamique, en fonction des signaux qu'il reçoit, et ce indépendamment de l'environnement ou du comportement du sujet. Ils possèdent donc un système de régulation endogène de la température, et ce mode d'adaptation est qualifié d'*endothermie*.

La distinction entre endothermie et ectothermie paraît ainsi plus pertinente que l'opposition entre homéothermes et poïkilothermes. Certains animaux à «sang froid» présentent en effet une température corporelle remarquablement stable pour peu que leur environnement thermique ne soit pas modifié - et c'est le cas de nombreuses espèces aquatiques. En revanche, la régulation thermique des homéothermes est volontiers flexible dans certaines situations, qu'il s'agisse d'une flexibilité intéressant les tissus périphériques tandis que seule la température centrale demeure régulée, ou encore d'une flexibilité affectant l'ensemble des tissus à des horaires particuliers (sommeil) ou à des saisons particulières (hibernation). Outre son caractère dispendieux, la régulation thermique des espèces endothermes s'avère donc limitée dès lors que l'on s'éloigne des conditions d'adaptation optimale de l'espèce. C'est sans doute pourquoi l'homme civilisé calque son comportement sur celui des ectothermes en déployant moult artifices destinés à réduire ses efforts de défense face aux fluctuations climatiques.

Mécanismes de la régulation thermique

Malgré ces restrictions, et d'autres que nous verrons plus loin, la température corporelle de l'homme est considérée comme une constante physiologique régulée, à tel point que Fahrenheit avait cru pouvoir en faire l'un des repères de son échelle thermométrique (100 °F). Les animaux homéothermes ou endothermes possèdent en effet la capacité de réguler leur température centrale. Comme un système de climatisation, le système assurant la thermorégulation peut être décomposé en trois constituants: des capteurs thermiques, un thermostat et des systèmes effecteurs assurant soit la production de chaleur (thermogenèse), soit sa dissipation (thermolyse) (Fig. 3.14). L'hypothalamus joue un rôle fondamental, bien que non exclusif, dans chacun de ces trois composants.

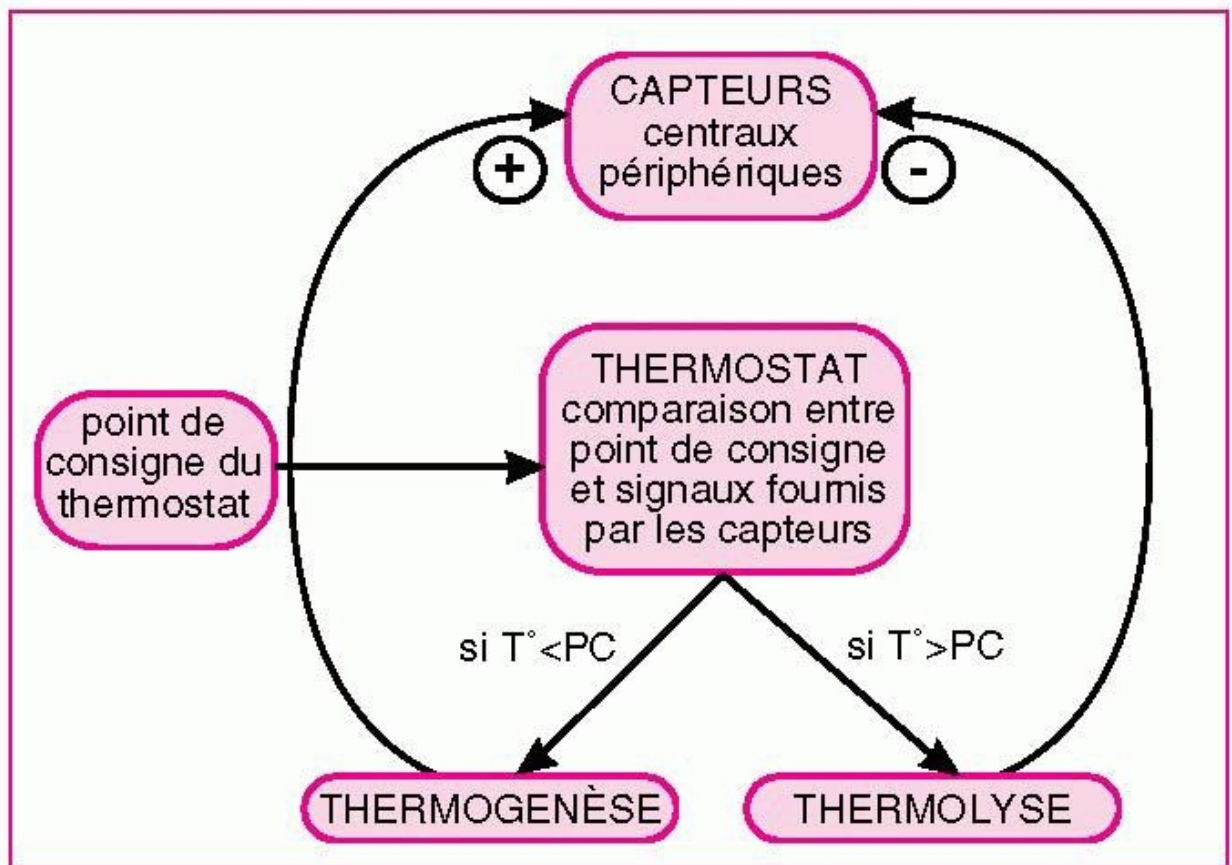


Figure 3.14 Modèle de régulation de la température centrale. T° : température centrale; PC: point de consigne du thermostat.

Point de consigne du thermostat

Le premier élément fondamental d'un système de thermorégulation est le point de consigne du thermostat, situé chez les endothermes dans l'aire préoptique. Ce point de consigne est réglé, chez l'homme, aux alentours de 37 °C. Cependant, le point de consigne peut varier selon les circonstances physiologiques ou pathologiques.

Il existe tout d'abord une variation circadienne du point de consigne, responsable de variations de la température centrale dont l'amplitude est d'environ 0,5 °C, avec comme nous l'avons mentionné plus haut un maximum situé aux alentours de 17 heures et un minimum situé entre 3 et 5 heures. Les variations circadiennes de la température centrale dépendent en fait de deux composantes dont les effets sont additifs en dehors des situations de désynchronisation interne: une composante indépendante du sommeil, directement asservie à l'horloge suprachiasmatique, et une composante liée au sommeil lent. Le sommeil lent s'accompagne en effet d'un léger abaissement du point de consigne du thermostat.

La progestérone modifie également le point de consigne du thermostat dans le sens d'une élévation de l'ordre de 0,5 °C. Pour cette raison, la température centrale augmente légèrement durant la seconde période du cycle ovarien, phénomène que l'on utilise pour déterminer la date de l'ovulation.

Fièvre

La fièvre résulte d'une *élévation du point de consigne du thermostat*. Elle survient lors de processus infectieux, et peut être reproduite par l'injection de lipopolysaccharide (LPS), substance pyrogène exogène produite par les bactéries à Gram négatif. Il existe d'autres pyrogènes exogènes, d'origine virale ou bactérienne. Les pyrogènes endogènes agissent sur le système immunitaire en déclenchant une réponse non spécifique caractérisée par l'activation des cascades de cytokines, qui constituent les pyrogènes endogènes. Les cytokines pyrogènes capables d'induire une réponse fébrile sont essentiellement l'interleukine-1, l'interleukine-6 et le TNF- α (facteur de nécrose tumorale). La fièvre n'est d'ailleurs que l'un des éléments d'un syndrome comportemental déclenché par ces cytokines (fièvre, anorexie, prostration, somnolence, retrait social) qui caractérise le «comportement de maladie».

Leur mode d'action sur le thermostat, situé dans l'aire préoptique, est encore imparfaitement compris dans la mesure où il s'agit de grosses molécules peptidiques, a priori peu susceptibles de franchir la barrière hématoencéphalique. Toutefois, l'injection de ces cytokines en périphérie induit la fièvre, tout comme le fait leur injection directe dans le système nerveux central. Deux modes d'action ont été proposés:

- la production de cytokines au sein même du système nerveux central en réponse à la présence de cytokines circulantes, le couplage entre cette production périphérique et centrale d'interleukine-1 pouvant être assuré, comme le propose R. Dantzer, par les fibres afférentes du nerf vague;
- l'action des cytokines circulantes au niveau d'un organe neurohémal, en l'occurrence l'organe vasculaire de la lame terminale qui se situe juste en avant de l'aire préoptique. Les cytokines pyrogènes induiraient, en activant le métabolisme de l'acide arachidonique, la production de prostaglandine E₂, substance liposoluble capable de diffuser à faible distance pour modifier le point de consigne du thermostat. De fait, la prostaglandine E₂ possède des effets hyperthermiants, et les médicaments antipyrétiques tels que l'aspirine agissent en bloquant la cyclo-oxygénase, enzyme nécessaire à la production de prostaglandines.

La réponse fébrile de l'organisme s'accompagne de mécanismes tendant à en limiter l'amplitude, mettant en jeu des substances cryogènes qui tendent à abaisser le point de consigne du thermostat. Ainsi, la fièvre s'accompagne d'une libération de vasopressine par les neurones du noyau de la strie terminale, dont les axones projettent dans le septum latéral. Par un mécanisme encore mal élucidé, cette libération septale de vasopressine s'oppose aux effets des pyrogènes en tendant à normaliser le point de consigne du thermostat. L' α -MSH possède également une action cryogène.

Localisation des capteurs

Le second élément fondamental du système de thermorégulation tient à la localisation des capteurs. Le thermostat lui-même se situe au niveau de l'aire préoptique, où il est possible d'enregistrer une augmentation de l'activité

électrique de certains neurones lorsque la température centrale s'écarte du point de consigne, soit dans le sens d'une hyperthermie pour les uns, soit dans le sens d'une hypothermie pour les autres.

Cette population de neurones joue en fait un double rôle de thermostat et de capteur. Il est en effet possible de faire varier la température de l'aire préoptique sans modifier la température corporelle, en plaçant une thermode au niveau de l'hypothalamus antérieur. En faisant varier de façon extrêmement localisée la température de cette région, il est possible de déclencher une réponse allant soit dans le sens de la thermogenèse (si l'on refroidit l'aire préoptique), soit d'une thermolyse (si au contraire on la réchauffe). Refroidir l'hypothalamus déclenche donc une hyperthermie selon un mécanisme comparable à la fièvre, tandis que le réchauffer déclenche le processus inverse. C'est donc avant tout *la température de l'hypothalamus antérieur qui commande la réponse du thermostat.*

Cette température hypothalamique peut, dans certaines circonstances, différer sensiblement de la température mesurée dans d'autres régions profondes. L'activité métabolique du cerveau conditionne en partie la température locale, et cette activité décroît nettement durant le sommeil lent, ce qui atténue la différence de température entre cerveau et sang veineux central. De plus, le cerveau possède un système de refroidissement qui lui est propre: le sang issu des veines du scalp et du front se draine dans un lac veineux, le sinus caverneux, situé à la base du crâne et traversé par les artères carotides internes qui y décrivent un siphon. La vasodilatation des veines frontales et la sudation au niveau de la face permettent de refroidir le sang veineux du sinus caverneux, et indirectement d'abaisser d'environ 1 °C la température du sang artériel destiné au système nerveux.

Cependant, la température hypothalamique ne constitue pas le seul déclencheur des réponses de thermogenèse ou de thermolyse. La *température cutanée* intervient également, ce qui signifie qu'il existe un deuxième capteur constitué par les récepteurs sensoriels situés au niveau de la peau; leur rôle demeure toutefois secondaire par rapport au capteur central. L'information d'origine cutanée renseigne avant tout sur la température extérieure: lors de l'exposition au froid, la vasoconstriction cutanée permet de préserver la température centrale en laissant s'abaisser la température cutanée. De plus, le pannicule adipeux sous-cutané joue dans ces conditions un rôle d'isolant thermique, en créant un gradient de température entre la surface du corps et le compartiment profond au lieu de maintenir, à un coût très supérieur, un gradient entre surface du corps et milieu ambiant. Toutefois, l'instauration et le contrôle de cet isolement thermique périphérique nécessite d'intégrer des signaux provenant du compartiment périphérique. Ces signaux sont employés non seulement pour gérer, pour une même valeur de la température hypothalamique, le niveau de vasoconstriction périphérique en fonction de la température ambiante, mais également pour déclencher une réponse de thermogenèse anticipatrice en cas d'abaissement de la température cutanée, sans devoir attendre un abaissement de la température centrale. Ainsi, les informations d'origine périphérique interviennent en modifiant non pas tant le seuil, mais surtout le gain de la réponse thermorégulatrice aux variations de la

température au niveau du capteur central.

Thermogenèse et thermolyse (voir aussi chapitre «Bioénergétique»)

Le troisième élément fondamental du système de régulation thermique tient à l'efficacité de la réponse des effecteurs, mesurée par le gain du système de thermogenèse ou de thermolyse. Ces effecteurs sont essentiellement d'ordre comportemental, neurovégétatif et endocrinien.

Lutte contre le froid

Lorsque la température centrale s'abaisse en dessous du point de consigne du thermostat, l'endotherme réagit par deux types de réponses, les unes tendant à l'isoler de l'environnement, les autres à dissiper de l'énergie sous forme de chaleur.

La vasoconstriction cutanée, régie par le système nerveux sympathique, permet d'isoler les tissus périphériques du compartiment central en créant un gradient thermique entre la peau et les viscères profonds. Ce gradient est d'autant plus important que le pannicule adipeux est épais. Chez les animaux exposés à un environnement froid, la fourrure ou le plumage renforcent cet isolement thermique et facilitent la lutte contre le froid, adaptation remplacée chez l'homme par l'habillement. Le réflexe de piloérection permet, chez les animaux à fourrure, d'en augmenter l'épaisseur et donc d'accroître l'isolation thermique.

La production de chaleur dépend soit d'une augmentation de l'activité musculaire (sous la forme d'un frisson thermique ou sous la forme d'une activité musculaire «volontaire»), soit d'un accroissement du métabolisme. Les hormones thyroïdiennes, libérées en réponse au froid, permettent d'accélérer le métabolisme énergétique et de favoriser la dissipation de cette énergie sous forme de chaleur. Toutefois, le délai d'action de ce système le fait intervenir dans l'acclimatation au froid plus que dans la réponse thermorégulatrice immédiate. Le système sympathique et la médullosurrénale participent également à cette thermogenèse par le biais de cibles métaboliques (lipolyse, glycogénolyse). La principale d'entre elles est la graisse brune, absente chez l'homme, excepté en période néonatale ou dans certaines situations pathologiques. Dans la membrane mitochondriale de la graisse brune existe une protéine découplante, contrôlée par les protons et le GDP, qui permet de court-circuiter le transfert d'énergie dans la chaîne respiratoire mitochondriale pour entraîner sa dissipation sous forme calorique. L'action des catécholamines sur le tissu adipeux dépend de l'activation de récepteurs du type β_3 , couplés positivement à l'adénylyl cyclase.

En mesurant l'activité métabolique du sujet lors d'un abaissement progressif de la température en dessous du point de consigne, il est possible de mesurer la pente de la relation entre température corporelle et thermogenèse, autrement dit le gain de la réponse régulatrice. Ce gain est susceptible de varier selon plusieurs paramètres tels que l'acclimatation au froid, la température cutanée ou encore l'état de vigilance (Fig. 3.15).

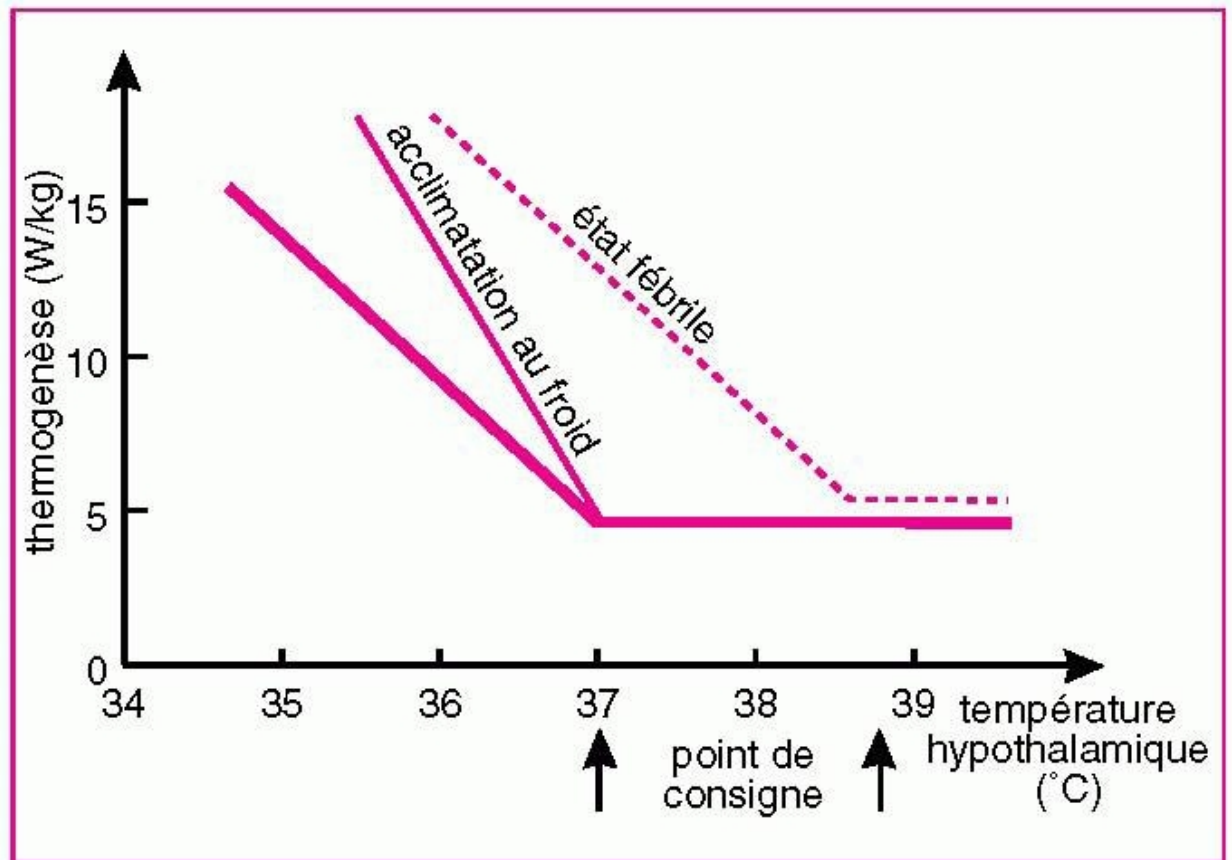


Figure 3.15 Thermogenèse en réponse à un abaissement de la température hypothalamique.

Le système de lutte contre le froid est défini par deux paramètres fondamentaux:

- le point de consigne du thermostat, en deçà duquel sont mis en jeu les mécanismes de thermogenèse, point de consigne susceptible de varier dans certaines conditions, en particulier lors de la fièvre;
- le gain du système, représenté par la pente de la réponse thermorégulatrice, également susceptible de varier en fonction de l'état physiologique du sujet; en particulier, chez le sujet acclimaté au froid, la réponse lors d'une baisse de la température centrale en deçà du point de consigne est plus efficace.

L'hypothalamus postérieur constitue le point de départ de cette réponse effectrice, puisque sa stimulation permet de déclencher ces mécanismes de lutte contre le froid, en particulier le frisson thermique, la piloérection, la vasoconstriction, la libération des catécholamines par la médullosurrénale ou la thermogenèse par le tissu adipeux brun.

Lutte contre le chaud

Lorsque la température centrale s'élève au-dessus du point de consigne du thermostat apparaît une thermolyse. Cette déperdition calorifique repose sur une vasodilatation cutanée mais aussi sur l'évaporation. Chez quelques espèces, dont l'homme, qui sont dotées de glandes sudoripares, cette évaporation est

essentiellement liée à la sueur qui permet de refroidir la surface cutanée qui doit fournir l'énergie correspondant à la chaleur latente d'évaporation de l'eau. Ce phénomène est contrôlé par le système nerveux végétatif, et plus précisément par des fibres issues du système sympathique mais possédant des terminaisons cholinergiques. L'activation des glandes sudoripares permet non seulement la production de sueur, mais déclenche également une vasodilatation par l'intermédiaire de la libération locale de neuropeptides vasodilatateurs. La production de sueur peut atteindre 1 litre par heure et correspondre, s'il y a évaporation cutanée, à une déperdition calorique d'environ 700 watts (l'efficacité de la sudation étant d'autant plus grande que la pression de vapeur d'eau est faible, c'est-à-dire que l'environnement est chaud et sec). Le point de départ des mécanismes de lutte contre le chaud se situe pour sa part dans la partie antérieure de l'hypothalamus.

Adaptation comportementale

Le caractère relativement dispendieux de la régulation thermique, en particulier de la lutte contre le froid, a conduit de nombreuses espèces, y compris l'homme, à préférer une adaptation comportementale à l'environnement qui épargne la mise en jeu des réponses thermorégulatrices. Au travers des vêtements, des systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation, la technologie permet ainsi à l'homme de se comporter la plupart du temps comme un ectotherme, en minimisant le recours à ses systèmes de thermorégulation, préférant adapter l'environnement à son état interne que la solution inverse.

Limites et modulations de la régulation thermique

Dans certaines circonstances, l'organisme opte pour une stratégie de flexibilité en autorisant un écart entre température centrale et point de consigne du thermostat. C'est le cas par exemple de l'hyperthermie survenant lors de l'exercice musculaire, au cours duquel la température centrale peut atteindre 39 °C, voire plus. Cette hyperthermie se distingue de l'hyperthermie fébrile en ce sens que la réponse thermorégulatrice se fait dans le sens d'une thermolyse et non d'une thermogenèse puisque, contrairement à la fièvre, la température corporelle excède le point de consigne du thermostat qui, pour sa part, n'est pas modifié. D'autres situations telles que le stress s'accompagnent d'une hyperthermie non fébrile. Les catécholamines libérées par la médullosurrénale jouent un rôle déterminant dans le mécanisme de l'hyperthermie induite par le stress. Cependant, la noradrénaline issue des neurones du locus coeruleus, qui sont également activés lors du stress, agit simultanément au niveau central en élevant le point de consigne du thermostat. L'hyperthermie induite par le stress relève ainsi de deux composantes, l'une non fébrile, l'autre comparable au processus fébrile. D'autres neurotransmetteurs modulent d'ailleurs le thermostat hypothalamique, parmi lesquels les systèmes monoaminergiques. La sérotonine est capable d'élever le point de consigne du thermostat, et le système sérotoninergique aurait pour fonction d'acheminer vers l'aire préoptique les informations relatives à la température cutanée. La dopamine modifie elle aussi le point de consigne du thermostat, soit en l'augmentant (par l'intermédiaire des récepteurs D1), soit en l'abaissant (par l'intermédiaire des récepteurs D2).

L'hyperthermie qui caractérise le syndrome malin des neuroleptiques repose ainsi sur le blocage des récepteurs D2 par ces médicaments.

La régulation thermique repose sur un thermostat, situé dans l'aire préoptique. Après avoir comparé le point de consigne avec la température mesurée par des capteurs, ce thermostat agit par l'intermédiaire d'effecteurs pour déclencher soit la thermogenèse (vasoconstriction périphérique, catabolisme et frisson thermique, si la température centrale est inférieure au point de consigne), soit la thermolyse (sueur et vasodilatation, dans le cas contraire). Les capteurs thermiques essentiels se situent au niveau de l'aire préoptique, mais il existe également des capteurs secondaires constitués par les thermorécepteurs cutanés. Certains facteurs agissent sur la thermorégulation en modifiant soit le gain des réponses, soit le point de consigne du thermostat. Ainsi, les substances pyrogènes déclenchent la fièvre en élevant le point de consigne, tandis que les cryogènes exercent un effet inverse.

Retour au début

HYPOTHALAMUS ET COMPORTEMENTS MOTIVÉS

L'hypothalamus assure des fonctions d'homéostasie du milieu intérieur en contrôlant non seulement l'état du milieu par ses efférences neurovégétatives et endocriniennes, mais également en gérant certains aspects des *relations de l'individu avec son environnement*. Les comportements contrôlés par l'hypothalamus concourent à l'homéostasie du milieu intérieur en contrôlant les apports alimentaires et hydriques en fonction des besoins évalués par des capteurs spécifiques. De tels comportements motivés sont avant tout destinés à l'individu auquel ils confèrent un avantage direct en regard de sa propre survie - ressentir ses besoins pour y remédier par des apports. Cependant, l'hypothalamus gère également d'autres comportements dépourvus de fonction homéostatique tels que le comportement sexuel, le comportement parental ou la réponse au stress, comportements motivés dirigés vers le monde extérieur, de caractère altruiste puisqu'ils affectent la survie de l'espèce ou de la population et non pas exclusivement celle de l'individu.

Faim et comportement alimentaire

La faim désigne à la fois une sensation très particulière et un désir qui traduisent un besoin du corps poussant l'individu à consommer de la nourriture. L'étude du comportement alimentaire ne peut être séparée de celle du métabolisme énergétique, avec deux impératifs: l'apport des matériaux énergétiques et la gestion de leurs réserves dans l'organisme. Il existe chez toutes les espèces animales un système de réserves internes de matériaux énergétiques dans lequel l'organisme puise en permanence et que l'alimentation reconstitue périodiquement: réserves à court terme à l'intérieur du tube digestif où les aliments séjournent quelques heures avant d'être digérés et assimilés sous forme de nutriments; réserves à plus long terme sous forme de glycogène dans le foie et les muscles, et surtout sous forme de graisses dans des cellules spécialisées, les *adipocytes*. Avec ce tissu adipeux qui représente 10 à 15% du poids du corps, un homme dispose de deux à trois mois de vivres. Les cellules peuvent brûler différents matériaux: des acides aminés, des acides gras et des sucres. Mais le

carburant préféré de la cellule est le glucose. La concentration de ce sucre reste stable dans le sang (*glycémie*) et ne subit que de faibles fluctuations journalières. Certaines cellules, comme les neurones, ne consomment que du glucose.

Bilan d'énergie et comportement alimentaire

Conservation du poids

Contrôle par les sorties: catabolisme

Le poids est un trait signalétique de l'individu, comme sa taille ou la couleur de ses yeux. Sa constance est un prodige de la nature. Elle signifie un *équilibre parfait entre les entrées et les sorties d'énergie*. Un seul morceau de sucre en trop chaque jour pendant trente ans conduirait à une prise de poids de 20 kg si une perte équivalente d'énergie n'intervenait. Le poids d'un individu dépend en partie de composantes génétiques (voir plus loin) et varie en fonction de la quantité de graisse: 10 à 12 kg de graisse brune ou blanche déposés dans les adipocytes. À l'état adulte, toute surcharge graisseuse se traduit par une augmentation de volume des adipocytes. Ces cellules ont perdu dans la première enfance la possibilité de se diviser. Cela explique qu'on ne puisse engraisser au-delà d'un certain poids autorisé par le nombre d'adipocytes disponibles et que seuls certains sujets plus fournis que d'autres en cellules graisseuses deviennent obèses. Des rats soumis à un régime dit «de cafétéria» se gavent des nourritures variées et alléchantes qu'on leur présente. Ils deviennent boulimiques et bientôt obèses. On montre qu'une production de chaleur par combustion accrue des graisses brunes vient, en peu de jours, compenser l'excès d'apports énergétiques et stabiliser le poids à une valeur plafond qui préserve l'équilibre pondéral et fournit un bel exemple de la valeur régulatrice du luxe. Inversement, des animaux sous-alimentés maigrissent jusqu'à un poids plancher qui ne baisse plus par la suite. L'amélioration du rendement énergétique, une meilleure utilisation des denrées et une réduction des pertes de chaleur compensent l'insuffisance des entrées. Lors d'un régime amaigrissant, l'homme, après une chute initiale spectaculaire, voit son poids stabilisé à une valeur constante qui tient à un meilleur rendement énergétique de sa maigre ration. Cela explique les capacités de travail conservées par les sujets sous-alimentés ou présentant une anorexie mentale.

La *consommation d'énergie dépend en effet du poids du sujet* selon une relation telle que $\text{énergie/poids}^{3/4} = \text{constante}$. La prise de poids s'accompagne donc d'une dépense énergétique accrue. Cependant, cette formule ne s'applique que lorsque le sujet se situe dans une gamme de poids «idéale», en accord avec le point de réglage de son pondérostatis. Si son poids s'élève significativement au-dessus de cette valeur, la relation se modifie de telle sorte que l'énergie consommée augmente, et ce d'autant plus que le poids s'écarte du point d'équilibre (autrement dit, le rapport $\text{énergie/poids}^{3/4}$ augmente). Si le sujet maigrit de façon significative, ce rapport diminue. Dans un cas comme dans l'autre, cette modification de la relation permet de stabiliser le poids un peu au-dessus ou un peu au-dessous de sa valeur pivot, même lorsque le régime alimentaire s'écarte de façon durable des apports théoriquement nécessaires. Un changement durable de régime s'accompagne

donc d'une période initiale de modification du poids suivie d'une phase de stabilisation.

Contrôle par les entrées: comportement alimentaire

Mais le meilleur moyen dont dispose un animal pour équilibrer son bilan d'énergie est avant tout de contrôler les entrées. Objet d'une comptabilité scrupuleuse qui en fixe l'heure et la durée, les repas sont chez l'animal précisément déterminés en fonction des dépenses énergétiques. Chez l'homme, inventeur d'un temps social qui vient s'ajouter au temps biologique, le jeu des régulations s'est compliqué et parfois pervers. La faim est devenue un sentiment qui ne sert presque plus à annoncer le temps du manger. Il s'exprime, déguisé en conventions sociales, en désordres pathologiques mais aussi dans la gratuité de l'art: c'est la *gastronomie*.

Séquence alimentaire

Elle s'exprime avec netteté chez le rat qui a fait l'objet de la majorité des études expérimentales. Sa consommation alimentaire est déterminée par deux paramètres: le *nombre* et la *durée* des repas. Le premier dépend des stimuli de déclenchement; le second, des facteurs de satiété qui fixent la durée et le volume des repas. Les repas et les intervalles qui les séparent forment la *séquence alimentaire*. Autour de celle-ci s'organise l'emploi du temps de l'animal. Contrairement à ce qu'on pourrait attendre, le volume d'un repas n'est pas affecté par la durée de l'intervalle précédent. De nombreuses heures de jeûne ne conduisent pas obligatoirement à un repas abondant. En revanche, la quantité de nourriture absorbée détermine la durée de l'intervalle suivant: plus l'animal mange, plus il tarde à remanger.

L'animal se nourrit de temps à autre, mais les cellules consomment en permanence. La faim exprime les rapports de l'animal en quête de nourriture avec ses propres cellules, insatiables dévoreuses d'énergie. L'intervalle libre qui suit un repas est fonction de l'offre alimentaire et de la demande cellulaire. Plus le repas est abondant, plus la quantité de combustibles en attente dans le tube digestif est grande et plus les cellules tardent à en manquer. Une hormone, l'*insuline*, est maître de la demande cellulaire. C'est elle qui permet l'entrée du combustible principal, le *glucose*, dans la cellule, et son utilisation. Elle favorise également la mise en réserve de matières énergétiques sous forme de graisses dans les adipocytes.

L'insuline n'agit pas seule, mais forme un couple réciproque avec une autre hormone pancréatique, le *glucagon* qui, à l'inverse de la première, permet la mobilisation des graisses et la néosynthèse du glucose. L'insuline favorise donc la formation accrue du substrat énergétique et le glucagon son utilisation.

Ces observations biologiques s'appliquent à l'homme. La séquence alimentaire de l'homme est, en plus, soumise aux contraintes de la vie sociale venues s'immiscer dans les lois de la biologie. En situation de «libre cours», c'est-à-dire à l'abri de tout repère temporel - grotte ou blockhaus -, la séquence alimentaire qui s'organise spontanément respecte la loi de proportionnalité entre le volume du repas et la durée de l'intervalle qui lui fait suite. Les habitudes culturelles, tout

au moins en France, respectent d'ailleurs cette loi: le petit déjeuner, peu abondant malgré le jeûne de la nuit, est suivi d'un court intervalle libre (trois à quatre heures), le déjeuner de midi, généralement copieux, inaugure une plus longue période libre (cinq à sept heures) et l'abondant dîner du soir précède le long intervalle libre de la nuit. L'absence d'ajustement entre repas et période postprandiale est, pour une part, responsable des défaillances régulatrices de la prise d'aliments chez l'homme. Un mauvais horaire des repas n'est pas étranger à certaines obésités. Nous avons vu que la séquence alimentaire reflétait l'activité métabolique de l'individu et que le déclenchement d'un repas intervenait après un temps proportionnel à la quantité de calories ingérée dans le repas précédent. Dans les faits, de nombreux éléments étrangers au métabolisme interviennent dans le déclenchement et dans l'arrêt des repas.

Facteurs de déclenchement des repas

Facteurs internes

Quels sont les facteurs internes qui, dans son corps, signalent à l'individu ses besoins alimentaires? Ce que nous avons dit de la séquence alimentaire montre bien que des facteurs métaboliques sont en cause dans le déclenchement d'un repas. Le rôle principal fut longtemps confié à la concentration de glucose dans le sang. Une diminution de la glycémie se manifeste par une sensation de malaise qui ressemble à la faim. C'est prendre l'effet pour la cause. Le diabétique dont la glycémie est supérieure à la normale a toujours faim. D'ailleurs, la glycémie ne varie jamais que dans d'étroites limites et obéit à une régulation d'une extraordinaire efficacité, selon un jeu hormonal qui évolue en parallèle à celui de la faim. Il reste que le déterminant majeur de la faim est la demande cellulaire en matériaux énergétiques, et principalement en glucose. L'insuline qui provoque une consommation accrue de glucose dans la cellule crée, en cas d'insuffisance d'apport, un déficit cellulaire (*glucopénie*) et provoque à la fois faim et hypoglycémie. Chez le diabétique, l'insuffisance de la sécrétion d'insuline empêche l'entrée et l'utilisation du glucose dans les cellules, malgré une glycémie élevée. La privation cellulaire qui en résulte se traduit par une faim permanente. L'administration chez l'animal ou l'homme d'un faux glucose, comme le 2-déoxy-glucose, provoque une intense sensation de faim. L'«imposteur chimique», en occupant la place du glucose être utilisable à sa place, empêche celui-ci d'entrer dans la cellule et d'y être métabolisé. Il en résulte une glucopénie à laquelle l'organisme riposte par une mobilisation massive des réserves de sucre, créant un véritable diabète aigu, et par un état passionnel de faim. Le véritable signal interne de la faim n'est donc pas la concentration sanguine du glucose, mais sa *disponibilité cellulaire*.

Les cellules manquent de glucose; comment l'organisme le sait-il? Il existe dans le cerveau des neurones spécialisés ou *glucorécepteurs*, caractérisés par leur sensibilité aiguë au glucose. Une substance toxique, l'aurothiogluucose, faux glucose qui occupe la place du vrai, détruit électivement certains neurones de l'hypothalamus. L'enregistrement électrique de ces cellules révèle qu'elles répondent sélectivement et de façon graduelle à l'administration de glucose. Il est d'ailleurs possible que le glucose soit l'arbre qui cache la forêt, et que les glucorécepteurs indiquent plus généralement l'énergie disponible à l'intérieur

de la cellule, sous la forme de l'ATP, pourvoyeur universel d'énergie. Mais, quel que soit le métabolite, gras ou sucré, utilisé par la cellule, c'est toujours finalement le glucose qui vient à manquer dans le neurone, d'où son rôle prioritaire dans l'établissement de la faim. Il faut ajouter que des facteurs externes peuvent indirectement intervenir sur le taux de glucose cellulaire. On sait, par exemple, que la vue ou l'odeur d'un mets appétissant provoque chez le sujet une sécrétion d'insuline - phase céphalique de l'insulinosécrétion.

Facteurs externes

La bouche permet de juger la valeur sensorielle d'un objet à manger, qualité désignée comme la *palatabilité* d'un aliment. Conservatoire des goûts et des préférences, la bouche est aussi, nous le verrons, le site électif de l'anticipation. La bouche et le tube digestif peuvent être mis hors circuit grâce à la perfusion sanguine de solutions nutritives. On observe que celles-ci ne sont utilisées qu'à 60-70% de leur valeur énergétique. Le rendement devient meilleur lorsque la perfusion n'est plus continue mais imite la séquence normale des repas. Une expérience laisse à l'animal la possibilité de se nourrir sans manger: un cathéter est implanté à demeure dans l'oreillette droite d'un rat et connecté à un dispositif d'injection d'un liquide nutritif. L'animal, en appuyant sur un levier, s'auto-injecte une quantité déterminée de la solution. Il est capable, en dehors de toute information buccale ou digestive, en jouant sur la fréquence des auto-injections, d'adapter ses apports nutritifs sanguins à ses dépenses et d'assurer sa régulation énergétique. En présence d'une solution diluée ou concentrée, il augmente ou diminue le nombre d'injections. Mais un tel équilibre ne porte que sur un niveau minimal et l'animal ne maintient son poids qu'à 70% de sa valeur de base. Le goût n'est donc pas un luxe, mais la condition d'une régulation s'exerçant à son niveau normal.

Le goût peut aussi refléter l'état interne du sujet. En fonction de celui-ci, un même stimulus peut être alternativement délicieux ou détestable. Une gorgée d'eau sucrée notée positivement par un sujet à jeun devient négative pour un même sujet gavé préalablement de sucre. Ce phénomène d'*alliesthésie* ne traduit pas seulement l'état physiologique instantané du sujet, mais s'exprime aussi dans la durée. Des volontaires ont accepté de prendre du poids grâce à un régime hypercalorique. Lorsqu'on soumet à l'appréciation gastronomique de ces «nouveaux gros» une solution sucrée auparavant jugée neutre, ils l'estiment franchement détestable et lui attribuent une note négative. Quelques mois plus tard, nos volontaires, devenus de «nouveaux maigres» après un régime amaigrissant, attribuent une note très positive à la même solution sucrée. Dans ces expériences chroniques, la valeur appétitive du mets n'est pas directement liée au besoin homéostatique immédiat du sujet qui, malgré son amaigrissement ou sa prise de poids, est en équilibre nutritif au moment de l'épreuve, mais à une donnée comme le poids qui implique l'individu dans son ensemble. Le terme de *pondérostasie*, introduit par Cabanac pour définir le poids de référence du sujet autour duquel oscille la valeur incitative de l'aliment, désigne une composante interne globale de l'individu.

W. Wundt a établi que le plaisir provoqué par un stimulus sensoriel était corrélé avec l'intensité de ce dernier suivant une courbe biphasique (Fig. 3.16). À

partir d'un seuil, le plaisir augmente avec l'intensité du stimulus jusqu'à un sommet pour ensuite décroître et se changer en aversion aux fortes intensités. Il existe une intensité optimale, située dans les valeurs moyennes, qui procure au sujet le maximum de plaisir. On retrouve la courbe de Wundt pour chacune des quatre sensations élémentaires du goût: le sucré, l'aigre, le salé et l'amer. Le sommet est atteint à de faibles intensités pour le salé et l'amer qui deviennent vite aversifs. Pour le sucré et l'aigre, les courbes sont nettement biphasiques. Elles sont variables selon les individus et les substances.

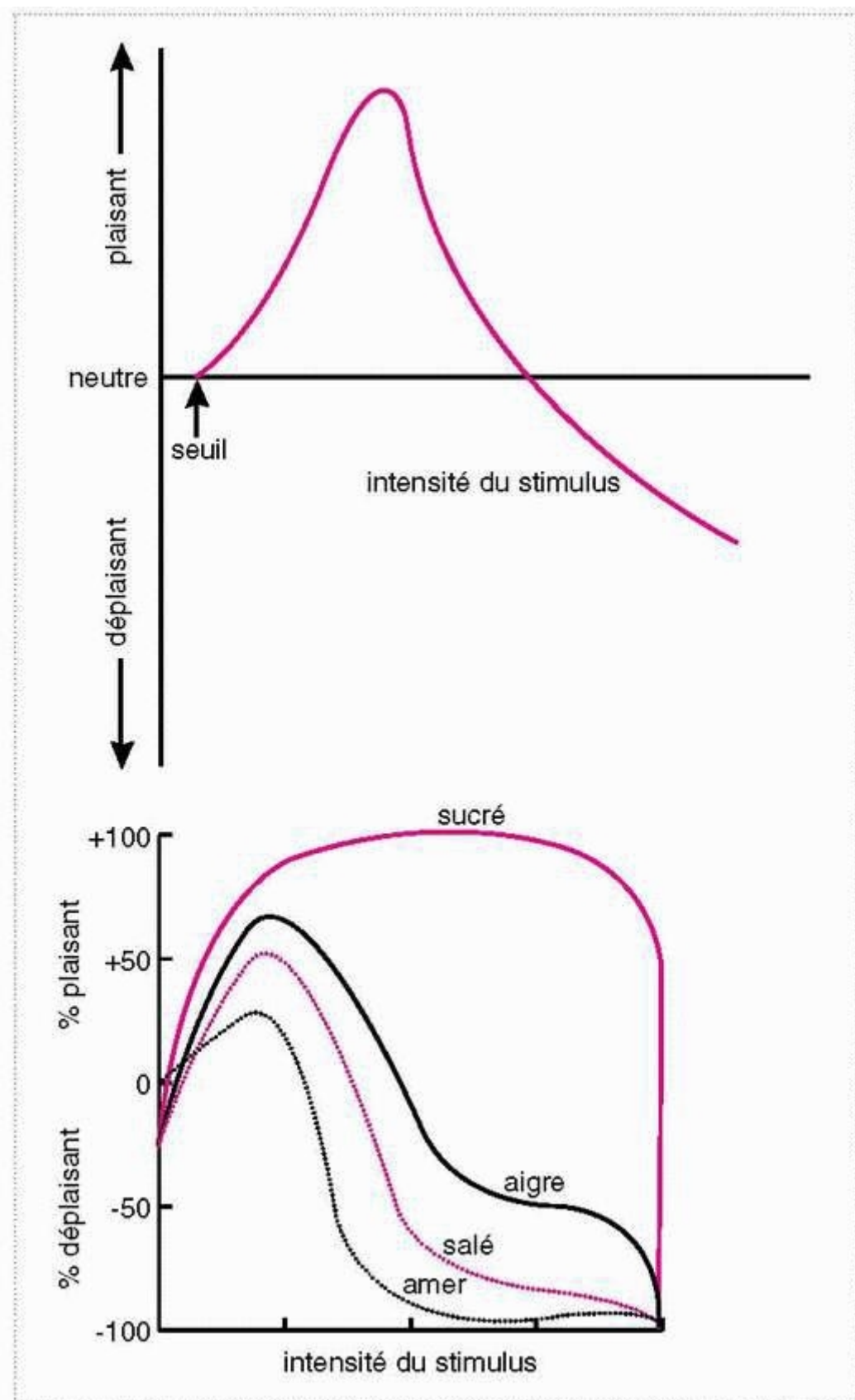


Figure 3.16 *Courbe de Wundt: sensation subjective de plaisir en fonction de l'intensité du stimulus.*

Facteurs incitatifs du comportement alimentaire: préférences gustatives

Que certains aliments nous procurent du plaisir et d'autres du déplaisir ne nous renseigne pas sur le pourquoi de la chose. Une maxime générale est que les «substances nutritives ne sont repoussantes ni au goût ni à l'odorat». Dès sa naissance, l'enfant sait reconnaître ce qui lui est agréable de ce qui lui est désagréable. Une mimique innée traduit son attirance naturelle pour certains aliments ou, au contraire, son rejet de substances inopportunes. Le choix diffère d'une espèce à l'autre, mais on peut admettre, sans finalisme excessif, que ce qui est bon pour l'espèce est bon pour l'individu.

Jacob Steiner a observé des nouveau-nés auxquels, avant toute expérience alimentaire, on appliquait des solutions sucrées, acides ou amères, sur la surface de la langue. Une solution sucrée provoque une mimique de satisfaction, un sourire et des mouvements de succion de la bouche. En présence d'une solution amère, les lèvres se pincent, le nez se plisse et les yeux clignent. Une solution acide cause une expression franche de dégoût et une protrusion de la langue. Un enfant âgé d'un jour exprime par sa mimique et sa consommation sa satisfaction croissante à la présentation de solutions de plus en plus sucrées. Ses préférences pour le sucre et le maltose sont nettes, et la mesure de la pression qu'exerce sa langue sur le biberon en fonction de la solution suit la courbe de Wundt (Fig. 3.16).

Les préférences gustatives et leurs expressions comportementales sont donc inscrites dès la naissance dans le câblage et l'organisation du système nerveux central. L'acceptation ou le rejet de la nourriture reposent sur des réflexes, conservés chez l'animal privé des parties hautes de son cerveau et que l'on peut observer également chez le fœtus anencéphale. Avant le langage, l'approche et l'évitement sont les seules traductions du couple plaisir/aversion.

Le phénomène d'apprentissage dit à long délai - aversion et préférence conditionnées - joue un rôle très important. Il indique que la survenue chez l'animal d'effets post-absorptifs plusieurs heures après l'ingestion d'un aliment ou d'une boisson suffit à entraîner à leur égard une aversion ou un attrait quasi définitif. Il est clair que, dans ce processus associatif, le cerveau n'est pas le seul en cause, mais qu'intervient l'état interne avec l'ensemble des composantes corporelles. Le caractère bénéfique d'un aliment, qu'il tienne à sa valeur calorique particulière ou à son contenu en substances indispensables, rend son goût préférable à tout autre dès la seconde présentation. Un animal carencé en vitamine B1 ou en certains acides aminés apprend vite à reconnaître et à préférer le goût d'aliments qui en contiennent.

L'*aversion conditionnée* correspond pour sa part à un apprentissage extrêmement efficace: comme chacun a pu en faire l'expérience, l'aversion pour une substance qui aura déclenché un malaise digestif - nausées ou vomissements - est particulièrement tenace. Il s'agit d'un programme d'apprentissage bien différent du conditionnement pavlovien, dans la mesure où une seule exposition au stimulus suffit pour déclencher l'aversion, où le malaise qui déclenche l'aversion survient à distance de l'ingestion et non pas simultanément, où le conditionnement échappe à l'extinction et peut ainsi perdurer sans réexposition au stimulus, et où l'aversion porte électivement sur la nourriture, mais pas sur le contexte dans lequel elle est ingérée - lieu du repas ou

convives.

La plupart des espèces possèdent un répertoire alimentaire restreint, relevant d'une programmation génétique. Cependant, les individus peuvent être amenés à diversifier ce répertoire en pratiquant un vagabondage alimentaire qui les conduit à goûter, en petites quantités, d'autres aliments. Dans ce vagabondage alimentaire, l'aversion conditionnée sert de garde-fou en conférant un caractère irrémédiablement aversif aux substances potentiellement toxiques. À l'inverse, les substances n'ayant pas provoqué de malaise peuvent être ingérées en quantités croissantes et intégrées, par apprentissage, au répertoire alimentaire, ce qui permet le cas échéant de survivre en période de pénurie des ressources alimentaires primordiales de l'espèce. Il a été proposé que l'action de la progestérone, qui peut entraîner des vomissements chez la femme enceinte, interviendrait en limitant la diversification alimentaire durant cette période: en abaissant le seuil émétique, la progestérone interdirait la prise d'aliments inconnus, potentiellement tératogènes pour le fœtus.

Facteurs d'arrêt de la prise alimentaire: satiété

Cette dimension temporelle joue un rôle prépondérant dans le phénomène de satiété. Qu'est-ce qui fait que, malgré le plaisir que nous éprouvons, nous cessons brusquement de manger ? Le schéma simple selon lequel nous mangeons pour couvrir les besoins de notre organisme et arrêtons de le faire lorsque ces besoins sont satisfaits est évidemment inapplicable. Il s'écoule en effet plusieurs heures avant que les aliments ingérés soient digérés, absorbés dans le milieu interne et assurent la satisfaction des demandes. Ce délai, s'il était occupé à manger, entraînerait bien vite une inflation d'aliments et l'indigestion. L'organisme doit donc anticiper sur l'absorption future des aliments et prévoir, dès leur ingestion, leurs effets métaboliques tardifs. Cette anticipation se produit dans la bouche. Tout se passe comme si chaque aliment était identifié selon un indice de satiété. Ce pouvoir de satiété peut être conditionné au même titre que la faim. Un même aliment est présenté à un rat sous deux versions caloriques de richesse différente, identifiées par l'addition de marques odorantes. L'animal apprend à être rassasié plus rapidement de l'aliment le plus riche. La marque odorante, signal de l'aliment riche, diminue la consommation de tout aliment auquel elle est par la suite associée: elle est devenue un stimulus conditionné de satiété. L'anticipation par apprentissage n'intervient pas seulement dans l'établissement des réponses discriminatoires entre aliments. Pour un aliment unique donné *ad libitum*, le rat semble manger en anticipant au cours de cette ingestion la dépense métabolique qui suivra - véritable appétit prévisionnel. L'homme, dans ses repas à horaire fixe, en fait autant. En prenant «de bon appétit» un repas de 1500 calories, il ne comble pas un déficit présent égal et ne lève pas une faim d'intensité correspondante: il fait une réserve qui servira dans les heures qui suivent à alimenter le compartiment systémique.

Structures nerveuses et neurotransmetteurs

Deux phénomènes simultanés concourent à assurer l'homéostasie de la balance énergétique. Le premier repose sur des signaux de satiété produits lors

des repas et déclenchant l'arrêt de la prise alimentaire. Ces signaux, véhiculés par voie nerveuse et humorale (c'est le rôle de neuropeptides tels que la cholécystokinine produite par le tube digestif), provoquent, en agissant au niveau du tronc cérébral et plus précisément du noyau du faisceau solitaire, l'arrêt du repas. À plus long terme, la quantité d'aliments ingérée à chaque repas (et donc le déclenchement de cette réponse de satiété) est contrôlée par des neurones localisés dans l'hypothalamus. Ceux-ci sont sous la dépendance de signaux inhibiteurs de la prise alimentaire, dont la production reflète l'état des réserves adipeuses.

Hypothalamus et comportement alimentaire

À considérer les premiers résultats, les faits sont simples. La destruction de la région ventrale et médiane de l'hypothalamus entraîne chez le rat une boulimie. L'animal devient obèse. La stimulation électrique de cette même région produit un arrêt du comportement alimentaire; on conclut qu'il s'y trouve un *centre de la satiété*. Celui-ci s'oppose à un *centre de la faim*, situé dans l'hypothalamus latéral. La stimulation électrique de cette dernière région provoque dans certains cas une prise alimentaire; sa destruction bilatérale entraîne, en revanche, une perte du boire et du manger (*aphagie, adipsie*) qui ne cède qu'au bout de plusieurs jours.

De fait, l'hypothalamus joue un rôle majeur dans le contrôle du comportement alimentaire. Mais la compréhension, récente, du fonctionnement des circuits contrôlant l'appétit repose sur l'action hypothalamique d'hormones périphériques - insuline et leptine - qui renseignent le cerveau sur l'état des réserves adipeuses. Ce faisant, elles permettent l'adaptation du comportement alimentaire aux besoins de l'organisme, et c'est la rupture de cette régulation de l'appétit par l'état des réserves en graisses qui conduit à l'obésité ou à la cachexie.

Génétique et satiété: leptine et lipostat

L'obésité, définie par une prise de poids de l'individu supérieure à 20% de la norme, constitue un grave problème de santé pour les sociétés occidentales, car il s'accompagne de risques accrus de diabète, de troubles cardiovasculaires et de mortalité. La cause directe de l'obésité est un excédent de la balance énergétique qui conduit à une augmentation des réserves, principalement de graisse blanche qui s'accumule dans les cellules.

On connaît plusieurs souches de souris qui présentent une obésité congénitale. L'une d'entre elles (la souche *obese*) a permis l'isolement et le séquençage d'un gène *ob* dont le produit, la protéine OB, interviendrait dans le métabolisme énergétique et le contrôle de la prise alimentaire. Cette protéine OB, produit du gène qui fait défaut chez la souris *obese*, est un facteur circulant. De fait, la protéine OB s'est avérée être une hormone peptidique dénommée *leptine*. Cette hormone est produite par les adipocytes en proportion du stock lipidique. Ainsi, la leptine est un signal de satiété agissant au niveau des structures nerveuses assurant le contrôle du comportement alimentaire. L'ensemble constitue un *lipostat*, permettant d'ajuster les apports alimentaires en fonction du niveau des réserves lipidiques. L'identification de la leptine, hormone

capable de faire maigrir de façon spectaculaire, a soulevé de vifs espoirs dans le traitement de l'obésité humaine. Mais, contrairement aux souris obèses chez lesquelles la leptine fait défaut, l'obésité humaine s'accompagne habituellement de concentrations normales, voire élevées de cette hormone. L'anomalie pourrait donc porter sur un autre élément du lipostat. Il existe en effet une autre souche de souris obèses, la souche *diabetes (db/db)*. Chez ces animaux, l'anomalie génétique porte sur une protéine qui a été identifiée comme le *récepteur de la leptine*.

Bien que de nature peptidique, la leptine circulante pénètre dans le système nerveux en franchissant la barrière hématoencéphalique par un système de transport reposant sur un récepteur exprimé par les cellules endothéliales de la barrière. Son action est ensuite relayée par un récepteur couplé à une tyrosine-kinase (JAK) et au facteur de transcription STAT. Cependant certains de ces effets sur les neurones sont indépendants de cette réponse transcriptionnelle. En particulier, la leptine modifie la fréquence de décharge des neurones glucosensibles. Chez ces derniers, le glucose exerce une action dépolarisante car l'ATP produit en proportion du glucose ferme un canal potassique ATP-dépendant (K_{ATP}). La leptine exerce, indépendamment de la voie JAK-STAT, un effet hyperpolarisant sur ces neurones en maintenant les canaux K_{ATP} ouverts.

Insuline et comportement alimentaire

Produite par les cellules β du pancréas en réponse à l'élévation de la glycémie, l'insuline joue un rôle crucial en permettant le transport et l'utilisation du glucose dans la cellule. Comme la leptine, l'insuline est une hormone périphérique capable de traverser la barrière hématoencéphalique grâce à un système de transport saturable pour agir sur des récepteurs au niveau du système nerveux central. Comme la leptine, son action centrale tend à réduire les apports alimentaires. L'augmentation du poids corporel conduit à une relative insulino-résistance, à son tour compensée par une augmentation des niveaux d'insuline tant à l'état basal qu'en réponse aux repas. L'action de l'insuline est alors directe, en réduisant l'appétit par ses actions sur les neurones régulant la prise alimentaire, mais aussi indirecte: la transformation du glucose en lipides dans les adipocytes nécessite l'insuline, ce qui implique que la production périphérique de leptine dépend aussi de la présence d'insuline. Cependant, si l'absence de leptine conduit à l'obésité, il n'en est pas de même pour la carence en insuline: en l'absence d'insuline, l'appétit est stimulé, mais les adipocytes sont incapables d'incorporer le glucose pour constituer des réserves de graisses. L'excès de la balance énergétique est éliminé en partie sous forme de glucose excrété dans les urines.

Noyau arqué, cible primaire des actions de la leptine et de l'insuline

Plusieurs neuropeptides ont été identifiés pour leur capacité à modifier le comportement alimentaire. Parmi ceux-ci, certains sont exprimés par les neurones du noyau arqué, situé dans la région ventrale de l'hypothalamus médian. Le neuropeptide tyrosine (NPY) est ainsi colocalisé avec l'AgRP (*agouti-related peptide*), et tous deux stimulent la prise alimentaire. D'autres neurones du noyau arqué expriment la pro-opio-mélanocortine (POMC,

précurseur de l' α -MSH) et le CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcript*), qui ont une action opposée puisqu'ils réduisent la prise alimentaire. Le noyau arqué constitue très vraisemblablement la cible primaire des actions cérébrales de l'insuline et de la leptine: il existe dans les neurones du noyau arqué de très nombreux récepteurs pour ces deux hormones, et l'insuline et la leptine stimulent la production des peptides anorexigènes (POMC et CART) tandis qu'elles inhibent la synthèse des peptides orexigènes (NPY et AgRP).

Le *neuropeptide tyrosine* est le plus puissant stimulant de la prise alimentaire à court terme (quelques heures). L'obésité liée à l'absence de leptine est en partie compensée par l'absence de NPY. Cependant, les souris déficientes en NPY ont une réponse alimentaire conservée après une privation, ce qui signifie que d'autres facteurs peuvent alors assurer cette réponse.

L'*agouti-related peptide*, colocalisé avec le NPY, est un peptide présentant une analogie avec le produit du gène *agouti*, dont la mutation dominante chez la souris produit un phénotype caractérisé par une obésité et par une coloration jaune des téguments. Chez ce mutant, la protéine anormale se comporte comme un antagoniste des récepteurs de la mélanocortine (voir *infra*), tant au niveau des téguments (récepteurs MC1, ce qui donne une coloration jaune) que du système nerveux (récepteur MC4, ce qui produit une hyperphagie). AgRP est donc un peptide normalement présent dans le noyau arqué, qui doit son nom à cette homologie avec le produit du gène *agouti*, et qui partage avec lui la propriété d'être un antagoniste du récepteur MC4 de la mélanocortine, ce qui rend compte de son effet orexigène. L'action orexigène de AgRP est prolongée, et se poursuit une semaine après administration du peptide.

La POMC, produite par les neurones du noyau arqué, est transformée en plusieurs produits de clivage protéolytique, dont les *mélanocortines*, dont le principal représentant est l' α -MSH (*α -mélanostimuline*). Ces substances sont dotées d'effets anorexigènes. Il existe dans le cerveau des récepteurs des mélanocortines qui sont le MC3 et le MC4. Les souris déficientes en récepteur MC4 sont hyperphagiques et obèses, ce qui signifie que l'activation tonique du récepteur MC4 limite la prise alimentaire; certaines obésités humaines sont également dues à une mutation de ce récepteur. MC4 est également la cible de AgRP, qui agit comme un antagoniste.

Le CART est un autre peptide anorexigène colocalisé avec la POMC. Comme son nom l'indique, sa transcription est stimulée par la cocaïne et par l'amphétamine, ce qui rend compte de l'effet anorexigène des amphétaminiques.

Cibles hypothalamiques secondaires: noyau paraventriculaire et hypothalamus latéral

L'ancienne notion d'un «centre de la satiété» situé dans l'hypothalamus ventromédian, et d'un «centre de la faim» localisé dans l'hypothalamus latéral, correspond à l'existence de projections axonales, à partir de ces deux populations de neurones du noyau arqué, destinées au noyau paraventriculaire et à la région hypothalamique latérale, zones dans lesquelles on trouve des

neurones produisant d'autres neuropeptides également capables de modifier le comportement alimentaire. Ainsi le CRH (corticolibérine), le TRH (thyrolibérine) et l'ocytocine produits par les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire réduisent la prise alimentaire, et leur production serait vraisemblablement stimulée par le CART et les mélanocortines issus du noyau arqué et inhibée par le NPY.

On trouve en revanche dans l'hypothalamus latéral des neurones exprimant des peptides orexigènes qui seraient stimulés par le NPY et inhibés par le CART et l' α -MSH. L'hormone de concentration de la mélanine (MCH, connue pour modifier la couleur de la peau chez les poissons) est présente dans une population de neurones et joue un rôle crucial dans le comportement alimentaire puisque les souris déficientes en ce peptide sont anorexiques et anormalement maigres. On trouve également dans l'hypothalamus latéral deux neuropeptides, l'hypocrétine-1 et 2 (ce nom signifie que ce peptide hypothalamique est un analogue de la sécrétine), encore appelés orexine-A et B. S'ils stimulent la prise alimentaire, leurs effets ne se limitent pas à cet aspect puisqu'ils semblent activer l'état de vigilance et stimuler divers comportements. Ainsi la déficience du système hypocrétine/orexine produit la narcolepsie, qui se caractérise par la survenue d'accès irrésistibles de sommeil paradoxal.

Cibles de l'action des peptides orexigènes et anorexigènes

D'autres substances sont connues pour leurs effets orexigènes (galanine) ou anorexigènes (interleukine-1 β , urocortine, glucagon-like peptide-1, neurotensine).

Si le récepteur de l'insuline possède une activité tyrosine-kinase et celui de la leptine est couplé à une tyrosine-kinase, les peptides orexigènes et anorexigènes agissent pour leur part par l'intermédiaire de récepteurs couplés aux protéines G. D'une façon générale, les peptides orexigènes sont couplés à Gs et les anorexigènes à Gi, avec pour effecteur l'AMP cyclique et la protéine-kinase A. Les cibles de l'action de ces neuropeptides demeurent mal déterminées. Cependant il est probable que l'un des modes d'action de ces derniers repose sur le contrôle de la satiété, phénomène lui-même sous la dépendance de structures situées dans le tronc cérébral.

Satiété et noyau du faisceau solitaire

L'effet de ces hormones et neuropeptides sur le comportement alimentaire peut se traduire par une modification soit du rythme des repas, soit de la quantité d'aliments ingérés à chaque repas. C'est ce second paramètre qui semble faire l'objet des principales régulations: l'administration de NPY provoque ainsi une hyperphagie, caractérisée par l'absorption de repas plus abondants. De même la fréquence des repas n'est pas affectée par l'administration de leptine, mais leur quantité est fortement diminuée. De fait, il apparaît que l'initiation des repas est très dépendante d'une multitude de facteurs internes comme de facteurs externes (glycémie, position dans le nyctémère, facteurs émotionnels, menaces de l'environnement, disponibilité et palatabilité des aliments, incitation sociale...). En revanche, la fin des repas est beaucoup mieux régulée biologiquement. Elle correspond au phénomène de satiété, qui repose sur des

signaux d'origine gastrique ou provenant de l'intestin grêle, de nature mécanique ou chimique, ou à des signaux traduisant le métabolisme énergétique au niveau du foie. Ils sont véhiculés par des fibres afférentes du nerf vague ou par des afférences viscérales de la moelle jusqu'au noyau du faisceau solitaire, qui reçoit simultanément les signaux gustatifs de la cavité buccale. Il existe également des signaux de nature humorale. Les cellules neuroendocrines de la muqueuse intestinale libèrent ainsi de la cholécystokinine (CCK) en réponse aux aliments, et cette dernière est un signal de satiété qui permet de mettre fin au repas même lorsque toutes les afférences viscérales sont supprimées. S'il n'existe pas d'agoniste stable de la CCK utilisable en thérapeutique, il est en revanche possible de renforcer les effets de la CCK en bloquant sa dégradation par une peptidase spécifique. En bloquant la tripeptylpeptidase II, le butabindide exerce ainsi des effets anorexigènes.

C'est en modulant le seuil de satiété et donc l'abondance des repas que le système décrit au niveau de l'hypothalamus contrôlerait la prise alimentaire: par exemple, la leptine comme l'insuline augmentent la satiété induite par la CCK. Les peptides orexigènes agiraient en retardant la satiété, les anorexigènes en la favorisant. Le rôle précis du noyau du faisceau solitaire dans le contrôle de la satiété est pour sa part mal connu, mais on peut remarquer qu'il reçoit des afférences du noyau paraventriculaire, qu'il existe en son sein des récepteurs MC4, des récepteurs de la leptine et des neurones à POMC.

Modulation aminergique du comportement alimentaire

L'action des amines biogènes sur le comportement alimentaire est pour sa part connue depuis plus longtemps que le rôle des neuropeptides. Cependant elle apparaît désormais comme une action modulatrice, ce qui correspond à leur fonction habituelle, les amines ne semblant pas participer aux circuits exécutifs impliqués dans le contrôle de la balance énergétique.

La lésion sélective par la *6-hydroxy-dopamine* des fibres dopaminergiques qui empruntent le faisceau médian du télencéphale, dans l'hypothalamus latéral, reproduit le syndrome d'aphagie-adipsie provoqué par la destruction chirurgicale de cette structure. Les souris transgéniques rendues incapables de synthétiser de la dopamine présentent un syndrome comportemental analogue, avec adipsie et aphagie, associées il est vrai à la perte de tout comportement motivé. Rappelons à cet égard que l'action de la dopamine ne concerne pas uniquement les comportements alimentaires et de boisson, mais plutôt motivation et plaisir dans leur ensemble, au sein d'un système de récompense méso-limbique.

Cependant les effets des agents dopaminergiques varient selon leur site d'application puisqu'ils stimulent le comportement alimentaire lorsqu'ils sont appliqués dans le système méso-limbique, mais l'inhibent lorsqu'ils sont appliqués dans l'hypothalamus médian: cela correspond probablement à l'induction de CART dans le noyau arqué, et rend compte des effets anorexigènes des amphétaminiques.

La *noradrénaline* agit en renforçant l'appétit, par l'intermédiaire de récepteurs α_2 , et son site d'action se situe probablement dans le noyau paraventriculaire

puisque l'injection locale de noradrénaline stimule l'appétit. Au demeurant, les fibres noradrénergiques qui innervent ce noyau en provenance du tronc cérébral (locus coeruleus) contiennent également du NPY.

La *sérotonine*, en provenance des noyaux du raphé, diminue la prise alimentaire et constitue la cible de traitements destinés à l'obésité (dexfenfluramine, sibutramine). Cette modulation négative du comportement alimentaire par la sérotonine fait vraisemblablement intervenir des récepteurs 5HT_{2C} dans la mesure où les animaux transgéniques dépourvus de ce récepteur deviennent obèses, mais avec une surcharge pondérale qui demeure modérée. Par ailleurs, la leptine augmente la production de sérotonine, mais l'anorexie induite par la leptine demeure chez les souris déficientes en récepteur 5HT_{2C}, ce qui indique que la sérotonine n'est pas nécessaire aux actions de la leptine.

Contrôle périphérique de la balance énergétique

Le contrôle de la masse corporelle repose sur un équilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. À côté de la régulation du comportement alimentaire, l'usage des métabolites énergétiques joue un rôle majeur dans la régulation du poids corporel, et nous évoquerons donc brièvement cet aspect.

La leptine, synthétisée par les adipocytes en proportion de la masse des réserves graisseuses, favorise le catabolisme en périphérie. Ainsi elle induit l'expression d'une protéine découplante (UCP), qui découple la synthèse d'ATP du transfert d'électrons au sein de la chaîne respiratoire mitochondriale, et augmente ainsi la déperdition d'énergie sous forme de chaleur. Les neurohormones produites par les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire (TRH et CRH) ont non seulement un effet anorexigène, mais stimulent aussi le catabolisme, pour le TRH en activant la production des hormones thyroïdiennes, pour le CRH en stimulant l'axe corticotrope, mais aussi en activant le système sympathique. En effet, la noradrénaline libérée par le système sympathique active le catabolisme des réserves adipeuses. Ainsi l'obésité héréditaire des Indiens Pima est associée à une mutation portant sur le gène du *récepteur β_3 -adrénergique*. Une mutation comparable n'est pas exceptionnelle dans la population générale et s'accompagne volontiers d'une surcharge pondérale. Ce récepteur est normalement présent sur les adipocytes de la graisse brune ou de la graisse blanche et permet aux catécholamines d'induire la lipolyse et la dissipation de chaleur en induisant l'expression d'une protéine découplante. Ce récepteur est couplé à la formation d'AMP cyclique, qui active la protéine-kinase AMPc-dépendante (PKA), laquelle active en le phosphorylant le facteur de transcription CREB, qui contrôle la transcription du gène de l'UCP. Le rôle de la PKA dans cette voie est au demeurant crucial: la mutation de sa sous-unité régulatrice, qui rend la PKA constitutivement active, produit des souris anormalement maigres.

Le volet périphérique du contrôle de la masse corporelle apparaît donc étroitement lié au contrôle central de l'appétit. En son absence, c'est la réponse catabolique de l'organisme qui fait défaut, perturbant la régulation des dépenses énergétiques en fonction des stocks ou en fonction d'autres

nécessités telles que la thermorégulation. Dans ce cas, la désadaptation du comportement alimentaire n'est qu'un épiphénomène.

La régulation du poids corporel repose sur un double mécanisme, une régulation par les dépenses énergétiques et une régulation par les apports alimentaires. La consommation d'énergie varie en effet selon le poids corporel, ce qui constitue un pondérostât, capable d'assurer en partie la régulation pondérale. L'autre volet concerne le comportement alimentaire, qui s'adapte aux besoins énergétiques en fonction de divers signaux périphériques (leptine, insuline) dont la cible d'action est le noyau arqué de l'hypothalamus. On y trouve des neurones exprimant soit des peptides orexigènes (NPY, AgRP), soit des peptides anorexigènes (α -MSH, CART). Ces neurones projettent à leur tour vers le noyau paraventriculaire, qui produit des peptides anorexigènes (CRH, TRH, ocytocine) et vers l'hypothalamus latéral qui produit des peptides orexigènes (MCH, hypocréatine/orexine). L'ensemble de ce système agit en régulant le seuil de satiété qui détermine la fin des repas, et ajuste ainsi la quantité d'aliments ingérés. Ce phénomène de satiété repose pour sa part sur des afférences nerveuses et humorales en provenance du tractus digestif et parvenant au niveau du tronc cérébral, dans le noyau du faisceau solitaire. Enfin les amines biogènes - dopamine, noradrénaline et sérotonine - modulent en les stimulant ou les inhibant ces circuits responsables du contrôle de la prise alimentaire.

Soif et comportement de boisson

Comportement de boisson

À l'image du lait - boisson et nourriture confondues -, boire et manger sont deux conduites inséparables. Elles visent à maintenir ou restaurer l'intégrité de la masse corporelle. La boisson a la charge des 60% d'eau que contient cette masse. Le besoin en eau s'exprime dans une motivation spécifique, la *soif*, comme le besoin en matériaux énergétiques s'exprime dans la faim.

Manger sans boire n'est pas agréable - pour de simples raisons mécaniques. Un rat dont l'hypothalamus latéral a été détruit récupère avec le temps un comportement alimentaire. Il boit en mangeant, mais a perdu la capacité de boire spontanément. Pour cet animal hypothalamique, boire n'est plus une motivation autonome, mais la conséquence mécanique de l'acte manducatoire.

Boire sans manger est au contraire une conduite des plus répandues chez l'homme ou l'animal. Lorsqu'on donne à un animal affamé une trop petite quantité de nourriture toutes les une ou deux minutes, celui-ci développe entre chaque distribution un comportement de boisson qui s'amplifie à chaque intervalle. La boisson intervient à l'arrêt des repas comme une réponse à la frustration d'un plaisir interrompu trop tôt. Il s'agit de ce que les éthologistes appellent une *activité de déplacement* ou de ce que Falk a décrit comme un *comportement surajouté*. Le comportement inadapté et sans relation avec la situation régulatrice présente (l'animal a faim, il n'a pas soif) est l'expression de l'état aversif qui se développe à l'interruption brusque d'une situation gratifiante. Boire est le plus commun de ces comportements surajoutés. Dans certaines

situations expérimentales, on peut aboutir chez l'animal à une polydipsie psychogène, induite par le stress, dénomination savante qui désigne chez l'homme l'innombrable cohorte des «boit sans soif».

Les boissons inventées par l'homme augmentent la confusion entre boire et manger. La bière et le vin, par exemple, sont autant aliment que boisson, et leur valeur énergétique n'est pas étrangère à certains excès de poids. Ce qui a été dit du goût et de l'odorat à propos de la faim s'applique à la soif. La palatabilité d'une boisson dépend de ses qualités et de sa signification pour l'organisme au moment de sa présentation. La bouche joue pour les fluides les mêmes rôles de comptable et de proviseur que pour les matières énergétiques, anticipant à la fois des besoins futurs et leur satisfaction. Pour la soif comme pour la faim, le temps organise l'espace motivationnel, de plaisirs en aversions et d'apprentissages en conditionnements. Espace spécifique que désignent les signaux internes bien particuliers du besoin en eau. Aux deux compartiments liquidiens de l'organisme - intracellulaire et extracellulaire - correspondent deux soifs, deux versions d'un même état interne et d'un commun désir de l'eau.

Deux soifs

Le baron de Crac, ayant eu son cheval coupé en deux par un boulet de canon, observa que la moitié avant de sa monture n'arrêtait pas de boire, l'eau s'échappant par la tranche dès qu'absorbée par la bouche - selon une homéostasie un peu sommaire dans laquelle les entrées compensaient à mesure les sorties. Comme le cheval du baron, notre organisme perd de l'eau en permanence par la peau, les poumons et les reins. L'eau contenue dans les aliments et dans les boissons compense ses pertes. Une hormone, la vasopressine ou hormone antidiurétique, règle les sorties d'eau en fermant plus ou moins le débit urinaire; un comportement, la boisson, règle les entrées. Boire et uriner sont indissociables; la régulation de l'un affecte celle de l'autre. La soif, état affectif qui correspond au besoin de boire, n'est pas due à la simple sensation de bouche sèche, comme le pensait Cannon, mais elle résulte de facteurs multiples qui intègrent entrées et sorties.

L'eau est inégalement répartie à l'intérieur et à l'extérieur des cellules. Les deux compartiments liquidiens extra- et intracellulaire sont séparés par la membrane cellulaire. Lorsque la pression osmotique du milieu extracellulaire s'élève, c'est-à-dire lorsque la concentration en substances dissoutes augmente, soit par addition de solutés (repas salé), soit par perte d'eau (évaporation ou fuite urinaire ou digestive), l'eau contenue dans les cellules traverse la membrane afin de maintenir la balance entre les deux compartiments; il en résulte une déshydratation intracellulaire, caractérisée par une élévation de l'osmolalité. Celle-ci se signale à nous par une sensation de soif - *soif dite intracellulaire*, en référence à son origine osmotique. Lorsque le milieu extracellulaire diminue de volume, à la suite d'une hémorragie par exemple, la pression osmotique, c'est-à-dire la proportion relative d'eau et de substances dissoutes, ne varie pas. La diminution du volume extracellulaire se signale également par une sensation de soif - *soif dite extracellulaire*.

Un homme assoiffé, même s'il est instruit en physiologie, sera bien incapable de dire sur la seule analyse de sa sensation si sa soif est intracellulaire ou

extracellulaire. Les bouleversements du milieu intérieur et les régulations mises en jeu sont pourtant totalement différents dans l'un et l'autre cas. La soif ne saurait donc se réduire aux seules données sensorielles mais se rapporte à l'ensemble du milieu intérieur.

Soif intracellulaire

L'élévation de la pression osmotique du plasma - à la suite d'une prise excessive de sel ou d'une privation prolongée d'eau - se manifeste par un comportement de boisson et par la sécrétion d'hormone antidiurétique ou vasopressine qui retient l'eau au niveau du rein. La réponse comportementale et la réponse endocrinienne obéissent aux règles déjà décrites à propos de la faim. L'anticipation, notamment, fait cesser la soif dès que l'eau a pénétré dans la bouche et le tube digestif, avant même que ne soit corrigée la déshydratation cellulaire. Parallèlement, quelques gorgées d'eau suffisent à bloquer la sécrétion de vasopressine, anticipant des corrections à venir lors du passage plus tardif de l'eau dans les cellules. Pour assortir la réponse comportementale à la réponse hormonale, il faut un fédérateur, rôle assuré par le cerveau. Celui-ci connaît le degré d'hydratation cellulaire grâce aux *osmorécepteurs* présents dans l'hypothalamus (voir le chapitre traitant du système magnocellulaire). Le cerveau n'est pas seul, d'ailleurs, à être sensible aux fluctuations de l'osmolalité sanguine. Il existe des osmorécepteurs tout au long du tube digestif, dans la bouche, l'estomac, l'intestin et, surtout, dans les parois de la veine porte.

Soif extracellulaire

Une hémorragie, même interne et inapparente, se manifeste pas une soif intense. Celle-ci traduit *l'hypovolémie* - diminution du volume liquidien extracellulaire sans modification de l'osmolalité. L'angiotensine II, libérée dans le sang en réponse à l'hémorragie, est directement responsable de la soif. La perte de sang entraîne une diminution du volume liquidien circulant. L'hypovolémie stimule la sécrétion par le rein de rénine, enzyme qui transforme une protéine d'origine hépatique, l'angiotensinogène, en angiotensine I, transformée à son tour en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette hormone agit sur les vaisseaux sanguins qu'elle fait se contracter, adaptant le lit vasculaire au volume réduit du sang et restaurant ainsi la pression artérielle. Elle stimule également la production d'une hormone par la glande corticosurrénale, l'aldostérone, qui induit une rétention d'eau et de sel au niveau rénal, et contribue au rétablissement de la masse sanguine. Mais l'angiotensine sanguine agit aussi sur le cerveau. Elle déclenche la soif et la boisson en stimulant des récepteurs situés dans l'organe subfornical. En réponse, le cerveau sécrète sa propre angiotensine. Appliquée dans l'aire préoptique, l'angiotensine provoque un comportement de boisson, une hypertension artérielle et la sécrétion de vasopressine. Cette dernière ajoute son action à celle de l'angiotensine sanguine pour restaurer la pression artérielle. La soif, dans cette affaire compliquée, n'est qu'un des éléments multiples et redondants qui agitent l'état interne de l'individu. Le cerveau la déclenche après avoir résumé et reproduit l'expérience du corps; comportements, sécrétions hormonales et mécanismes viscéraux s'y trouvent intimement mêlés.

Centres nerveux et neurotransmetteurs

Diverses observations cliniques ont établi une relation entre des lésions de l'hypothalamus et des perturbations de la soif primaire (soif qui n'est pas due à la polyurie). Les plus classiquement reconnues sont les lésions de l'hypothalamus latéral et antérieur qui associent la perte du comportement de boisson (adipsie) et celle du comportement alimentaire (aphagie).

Comme pour le comportement alimentaire, les lésions de l'hypothalamus latéral entraînent de façon concomitante deux phénomènes: 1) tout d'abord, l'interruption des fibres dopaminergiques du faisceau médian du télencéphale cheminant dans l'hypothalamus latéral, dont l'intégrité est nécessaire à l'expression de n'importe quel comportement motivé. Son rôle n'est donc pas spécifique du comportement de boisson, et l'atteinte dopaminergique se traduit par une adipsie, une aphagie et une aboulie; 2) également, la destruction de neurones de l'hypothalamus latéral, dont l'activité semble parallèle à la motivation, dans la mesure où elle n'apparaît que lorsque boisson et sensation de soif sont associées.

Cependant, les lésions de l'aire préoptique perturbent de façon sans doute plus spécifique le comportement de boisson. La cible des effets de l'angiotensine sur la soif se situe en effet dans l'aire préoptique. Comme précédemment évoqué, l'angiotensine périphérique agit, pour déclencher la soif, sur des neurones situés dans un organe neurohémal, l'organe subfornical. À leur tour, ces neurones ont pour transmetteur l'angiotensine, et projettent sur des neurones de l'aire préoptique pour induire la sensation de soif et déclencher la boisson. On a vu également que la destruction de l'organe vasculaire de la lame terminale et celle de l'organe subfornical, siège des osmorécepteurs, supprimait l'osmosensibilité (voir le chapitre concernant le système magnocellulaire). Le système limbique participe également au contrôle des apports hydriques, puisqu'une lésion du septum entraîne une polydipsie.

Sur le plan neurochimique, les neurotransmetteurs, amines ou peptides impliqués dans la soif, sont mal connus et beaucoup plus difficile à localiser que ceux impliqués dans la faim. En plus de la dopamine, la noradrénaline et la substance P participent au contrôle de la boisson. L'angiotensine demeure cependant la pièce maîtresse de cet édifice, en tant qu'hormone périphérique et en tant que neurotransmetteur. Dans la régulation des entrées et des sorties, cerveau et périphérie parlent un même langage.

La soif peut être déclenchée par deux types de stimulus, soit une hyperosmolarité qui entraîne une déshydratation intracellulaire, soit une hypovolémie qui entraîne une déshydratation extracellulaire. Les lésions de l'hypothalamus latéral ou du système dopaminergique s'accompagnent d'une disparition du comportement de boisson (adipsie) en même temps que du comportement alimentaire (aphagie). Cependant le comportement de boisson semble essentiellement contrôlé par l'aire préoptique. Parmi les signaux déclenchant le comportement dipsique figure l'angiotensine II. L'angiotensine circulante agit, au niveau de l'organe subfornical (organe neurohémal, dépourvu de barrière hémato-encéphalique) sur des neurones qui libèrent à leur tour de l'angiotensine II au niveau de leurs extrémités axonales, situées dans l'aire préoptique, pour déclencher le comportement de boisson.

Hypothalamus et comportement sexuel

Le sexe occupe une position centrale en biologie dans la mesure où il détermine la fécondité du sujet, du groupe ou de l'espèce et conditionne ainsi la survie des populations et la capacité d'un individu donné à propager son propre patrimoine génétique. La notion de sélection sexuelle, développée par Darwin en complément du concept de sélection naturelle, stipule en effet que l'évolution de l'espèce peut dépendre non seulement de différences dans la capacité de survie (la sélection naturelle), mais encore de différences dans la capacité de reproduction des individus qui la composent (la sélection sexuelle). En regard de l'évolution, la réussite d'un individu se juge à l'aune de son succès reproductif. Sous un jour plus réducteur, le succès du «gène égoïste» dépend de son aptitude à se répandre au sein d'une population.

La reproduction sexuée est apparue puis, à quelques rares exceptions près, s'est maintenue au cours de l'évolution. Il faut en déduire que ce mode de reproduction présente quelque avantage pour l'espèce, car il constitue en revanche une corvée considérable pour l'individu. Non seulement la reproduction sexuée réduit fortement le taux de fécondité d'un sujet donné, mais elle est de surcroît extrêmement dispendieuse. Elle impose le développement de programmes comportementaux complexes permettant la reconnaissance mutuelle des partenaires, leur rapprochement puis la fécondation, ainsi que de puissants ressorts motivationnels - désir et plaisir - pour exhorter les individus à consacrer une partie considérable de leur temps et de leur énergie aux fonctions de reproduction. Le cerveau, organe du comportement et des motivations, participe ainsi au comportement sexuel. En retour, l'importance du succès reproductif dans les processus sélectifs a probablement contribué à développer les comportements sociaux que constituent la séduction, l'acte sexuel et les soins apportés à la progéniture.

Différenciation sexuelle

Dans les espèces ayant adopté un mode de reproduction sexué existent deux types d'individus phénotypiquement différents, mâles et femelles, porteurs de gamètes différents, réduits et abondants pour les mâles, rares et volumineux chez les femelles. Ces différences entre individus concernent non seulement leurs organes génitaux et leurs caractères sexuels secondaires, mais également leur système nerveux et leur comportement. La détermination du sexe, contrôlée par le gène *sry* du chromosome Y et par le gène *dss* (qui n'est actif que s'il existe en double exemplaire) du chromosome X, se traduit par la différenciation de la gonade primitive dans le sens mâle ou femelle. Les hormones produites par les gonades - hormone antimüllérienne et hormones sexuelles - jouent ensuite un rôle fondamental dans l'acquisition des caractères sexuels primaires. Les stéroïdes sexuels sont également responsables de l'acquisition des caractères sexuels secondaires, ainsi que de la différenciation sexuelle du système nerveux.

Hormones sexuelles: effets organisateurs et effets activateurs

Les hormones sexuelles sont liposolubles et franchissent donc librement la barrière hémato-encéphalique. Leur action sur le système nerveux se

décompose en deux types d'effets, des effets organisateurs et des effets activateurs. Les *effets organisateurs* s'exercent surtout durant le développement, et aboutissent à des modifications durables de l'architecture du système nerveux. La différenciation sexuelle du cerveau repose donc sur ce type d'effets. Toutefois, certains effets organisateurs peuvent également concerner le cerveau adulte. Les *effets activateurs* sont en revanche transitoires, et consistent en des modifications fonctionnelles portant sur certains systèmes neuronaux, déterminant des modifications comportementales liées à la concentration des hormones circulantes.

Récepteurs cérébraux des hormones sexuelles

L'action des hormones sexuelles sur le cerveau dépend en premier lieu de la présence de récepteurs spécifiques. La distribution des récepteurs des stéroïdes sexuels dans le système nerveux permet de discerner quelques cibles d'action potentielles. La plus forte densité de récepteurs se situe chez l'adulte dans l'*hypothalamus*, et en particulier au niveau de l'aire préoptique, de l'*hypothalamus* ventromédian et du noyau arqué. Toutefois, nombre d'autres zones cérébrales possèdent des récepteurs aux androgènes ou à la progestérone, tandis que la distribution des récepteurs aux œstrogènes apparaît plus restreinte chez l'adulte. Parmi les régions extrahypothalamiques possédant des récepteurs aux œstrogènes figurent des structures appartenant au *système limbique*, impliqué dans la gestion des émotions, telles que l'hippocampe, l'amygdale, le septum, le noyau accumbens ou le noyau de la strie terminale.

Les récepteurs des hormones sexuelles sont des *facteurs de transcription* qui, lorsqu'ils sont activés par la liaison de l'hormone, modifient l'expression des gènes dont le promoteur comporte une séquence-cible (séquence «ERE» pour le récepteur aux œstrogènes). Un tel mécanisme suppose un délai d'action de l'ordre de quelques dizaines de minutes, bien supérieur à celui des neurotransmetteurs. Pourtant, certains effets des hormones sexuelles semblent se dérouler avec une cinétique rapide, incompatible avec des actions génomiques. Certains de ces effets rapides traduisent l'interaction des stéroïdes avec des récepteurs membranaires tels que le récepteur GABA_A (et c'est là probablement le mode d'action physiologique des neurostéroïdes).

Aromatisation des androgènes

Enfin, l'action des hormones mâles sur le système nerveux ne dépend pas uniquement du couple hormone-récepteur puisque, dans de nombreux cas, ces hormones agissent après avoir été transformées en œstradiol. L'*aromatase* est une enzyme qui permet la transformation chimique de la testostérone en œstradiol. Présente dans certains neurones, elle permet l'action des androgènes sur des récepteurs aux œstrogènes. Ces récepteurs jouent donc un rôle fondamental dans l'action des hormones sexuelles sur le cerveau, quels que soient le sexe du sujet et la nature de ses hormones - testostérone ou œstradiol. L'ambivalence s'exprime déjà au niveau moléculaire. Cependant, les effets de ces hormones sur les récepteurs aux œstrogènes ne sont pas nécessairement identiques car elles agissent sur des cerveaux de sexe différent.

Différenciation sexuelle du système nerveux

Selon les espèces, la *différenciation sexuelle du cerveau s'opère durant une période critique pré- ou périnatale* (chez l'homme, la différenciation sexuelle des organes génitaux survient chez l'embryon de trois mois, tandis que la différenciation sexuelle du système nerveux s'effectue lors d'un second pic de sécrétion d'androgènes, peu après la naissance). Au cours de cette période critique, le système nerveux comporte des récepteurs aux œstrogènes plus abondants et plus largement distribués que dans le cerveau adulte puisque, de façon transitoire, ils sont exprimés dans l'ensemble du névraxe.

En l'absence d'hormones sexuelles, le cerveau adopte une architecture «femelle». En revanche, en présence d'androgènes aromatisables, le cerveau subit une masculinisation et une déféminisation qui conduisent à une architecture «mâle». Cette différenciation sexuelle du cerveau dépend en effet de l'action de la testostérone, après aromatisation dans les neurones, sur les récepteurs aux œstrogènes. En revanche, les *œstrogènes, qu'ils soient d'origine fœtale ou maternelle, sont sans effet* sur ces récepteurs cérébraux car l'œstradiol est séquestré dans le compartiment sanguin par sa liaison à forte affinité avec une protéine présente durant cette période, l'a-fœtoprotéine. Les deux étapes du processus - masculinisation et déféminisation - reposent sur un mécanisme analogue, mais correspondent l'un au début et l'autre à la fin de la période critique de différenciation, et à une action des androgènes soit directe, soit indirecte après aromatisation. Passée cette période critique, la castration chez le mâle ou l'injection de testostérone chez la femelle sont sans effet sur l'architecture cérébrale: *ces effets organisateurs des androgènes sont irréversibles.*

Cerveau dimorphique

Le dimorphisme sexuel du cerveau concerne de très nombreuses structures cérébrales et pas uniquement les régions hypothalamiques participant au contrôle des fonctions reproductives et endocriniennes. Le dimorphisme le plus évident concerne les circuits médullaires intervenant dans la copulation (les motoneurones du muscle bulbocaverneux), ainsi que des structures hypothalamiques impliquées dans le comportement sexuel ou le contrôle de l'axe gonadotrope. Ainsi, un noyau de la région préoptique (*sexually dimorphic nucleus of the preoptic area*, SDN-POA, ou son équivalent chez l'homme le *noyau interstitiel de l'hypothalamus antérieur*, NIHA-3) est environ trois fois plus volumineux chez le mâle que chez la femelle. Dans ces deux cas, la survie des populations de neurones concernés dépend étroitement de la présence d'androgènes durant la période critique.

D'autres régions hypothalamiques connaissent, elles aussi, un dimorphisme sexuel, y compris les corps mamillaires, structures qui sont impliquées dans les processus de mémorisation plutôt que dans des régulations neuroendocriniennes. Les motoneurones du muscle bulbocaverneux sont préservés dans la moelle épinière des mâles, mais pas des femelles. Certaines régions du système limbique telles que le noyau de la strie terminale sont différentes chez les mâles et les femelles. Les faisceaux interhémisphériques tels que la commissure antérieure ou le corps calleux sont eux aussi dimorphiques,

avec des dimensions supérieures chez les femelles. Le développement du cortex est lui aussi soumis à l'influence des hormones sexuelles, avec un retard de maturation de l'hémisphère gauche chez les mâles. Enfin, le dimorphisme du système nerveux ne se limite pas à des différences morphologiques, mais recouvre aussi des différences plus subtiles touchant l'architecture synaptique ou la régulation de certains systèmes de neurotransmission ou de neurosécrétion.

Le programme de développement qui aboutit à l'établissement d'un phénotype cérébral mâle ou femelle constitue un système ouvert aux influences épigénétiques. *Tout événement susceptible de perturber la production des androgènes peut conduire à des modifications comportementales durables.* Les jeunes rates entourées, dans l'utérus maternel, par deux frères auront reçu un peu de leur testostérone au travers du placenta et présenteront une ébauche de masculinisation. Chez le rat, un stress appliqué à la mère en fin de gestation (stress prénatal) produit des rejetons mâles démasculinisés à la fois dans leur comportement et dans leur architecture cérébrale, avec un SDN-POA de taille inférieure aux mâles normaux, les hormones libérées par la mère lors du stress interférant avec la production d'androgènes par le fœtus. Enfin, les filles présentant une hyperplasie surrénale congénitale sont exposées à leurs propres androgènes et présentent elles aussi certains traits comportementaux masculinisés.

Puberté

La puberté s'accompagne de remaniements morphologiques de l'hypothalamus qui correspondent à des effets organisateurs tardifs des hormones sexuelles. Sous l'effet d'une élévation progressive de la concentration d'œstradiol, responsable de la production locale de TGF- α (*transforming growth factor*), les cellules gliales (tanicytes) qui entourent les extrémités des axones à GnRH dans l'éminence médiane se rétractent. Ce faisant, elles permettent la libération pulsatile de cette hormone dans le système porte hypophysaire, et l'apparition du cycle menstruel.

Comportement de reproduction

Du point de vue de l'évolution, le meilleur gage de succès d'un individu consiste à produire une descendance abondante et vigoureuse. L'importance de la pression sélective exercée sur l'acte de procréation a conduit au développement de stratégies adaptatives extrêmement diverses d'une espèce à l'autre, mais reposant sur quatre points cardinaux: la motivation et la performance sexuelles des partenaires, la compétition entre congénères mâles, le choix par la femelle d'un partenaire avantageux, et enfin la qualité des soins apportés à la progéniture.

Motivation et performance sexuelles

Chez la plupart des mammifères, la motivation et la performance sexuelles sont en grande partie conditionnées par la production des hormones sexuelles. Pour des raisons qui tiennent non seulement aux difficultés méthodologiques, mais aussi à la composante affective et culturelle qui vient perturber l'interprétation

des données, l'étude neurobiologique du comportement sexuel humain s'avère extrêmement fragmentaire. Il est donc nécessaire, pour comprendre les quelques données disponibles chez l'homme, de s'intéresser aux travaux menés sur d'autres mammifères, bien que leur comportement sexuel soit, sous certains aspects au moins, sensiblement différent.

Femelle

Chez les mammifères femelles, la réceptivité sexuelle est habituellement limitée à l'œstrus, qui correspond à la période d'ovulation. Des signaux visuels ou olfactifs peu équivoques permettent aux mâles d'éviter les déconvenues. Chez la rate, la réceptivité se traduit par un réflexe de lordose déclenché par un contact sur ses flancs. Cette période de réceptivité comportementale dure une douzaine d'heures, et débute lorsque les concentrations plasmatiques d'œstradiol et de progestérone ont atteint leurs valeurs maximales.

La réceptivité chez les femelles nécessite l'intégrité du *noyau ventromédian* de l'hypothalamus. Après lésion globale de ce noyau, les femelles ne présentent plus de réflexe de lordose. Lorsque la lésion est partielle, la lordose reste possible, mais les femelles demeurent dans la partie de la cage inaccessible au mâle - comme si la présence de ce dernier était devenue aversive. L'exécution du réflexe de lordose est en fait assurée essentiellement par la *substance grise périaqueducale* du mésencéphale grâce à des voies médullaires ascendantes et descendantes, le noyau ventromédian assurant un contrôle permissif ou inhibiteur sur ce réflexe.

De nombreux neurotransmetteurs modulent l'activité du noyau ventromédian, dans lequel se trouvent, entre autres, des terminaisons à *ocytocine* issues des neurones ocytocinergiques parvocellulaires. Ce neuropeptide joue un rôle déterminant dans le comportement sexuel comme dans le comportement parental. L'ocytocine est libérée en réponse au contact cutané, à la stimulation vaginale ou de la région mammaire. L'activité électrique des neurones à ocytocine s'accompagne d'une libération de ce neuropeptide non seulement aux extrémités des axones, mais aussi au niveau des corps cellulaires et des dendrites. L'ocytocine ainsi libérée stimulerait à son tour les neurones voisins, ce qui conduit à un embrasement progressif de cette population de neurones. C'est probablement l'ocytocine qui déclenche, chez la femelle, le comportement sexuel, à condition que l'animal ait été préparé par les *hormones sexuelles*. En dehors de la période d'œstrus, la micro-injection d'ocytocine dans le noyau paraventriculaire demeure sans effet. En revanche, l'application d'ocytocine dans le noyau ventromédian chez une femelle préparée par l'œstradiol et la progestérone stimule son comportement sexuel, en lui permettant d'accepter l'intrusion du mâle et le contact physique avec ce dernier. L'œstradiol a pour effet d'induire à la fois la production d'ocytocine et l'expression des récepteurs à l'ocytocine dans le noyau ventromédian. L'œstradiol agit également en induisant l'expression des récepteurs de la *progestérone*. Celle-ci ne peut donc agir sans imprégnation préalable par les œstrogènes. La progestérone joue un rôle complémentaire en augmentant la sensibilité des récepteurs de l'ocytocine, favorisant donc à court terme la réceptivité de l'animal. Cependant, l'exposition prolongée à la progestérone

s'accompagne d'un effet inverse puisqu'elle supprime la réceptivité - ce qui est le cas durant la phase lutéale ou durant la gestation.

D'autres neurotransmetteurs peuvent moduler le degré de motivation sexuelle des femelles. Les neurones à *GnRH* de l'aire préoptique projettent non seulement sur l'éminence médiane pour contrôler l'axe gonadotrope, mais également sur la substance grise péri-aqueducale. Appliqué dans cette région, le *GnRH* facilite le réflexe de lordose et permet, chez le rat, de synchroniser l'ovulation avec la phase de réceptivité. Des neurones à *prolactine*, situés dans le noyau arqué, possèdent des projections axonales diffuses au sein du système nerveux et en particulier vers la substance grise péri-aqueducale, dont l'action serait également de favoriser le comportement de lordose. Les projections *noradrénergiques* destinées à l'hypothalamus favorisent elles aussi la réceptivité, par l'intermédiaire de récepteurs α_1 . La noradrénaline agirait en induisant l'expression des récepteurs de la progestérone, mais aussi en augmentant la libération d'ocytocine et de *GnRH*. La *dopamine* du système nigrostrié confère les dispositions motrices nécessaires à la parade amoureuse et à la copulation, tandis qu'elle véhicule le rôle renforçant de l'expérience sexuelle dans le système mésolimbique. L'*acétylcholine* favorise la réceptivité des femelles lorsqu'elle est appliquée dans l'aire préoptique, dans le noyau ventromédian ou dans la substance grise péri-aqueducale. La *sérotonine* exerce des effets opposés en diminuant la réceptivité sexuelle. Enfin, certains peptides opioïdes (la β -endorphine) réduisent le comportement sexuel et l'ensemble des comportements liés à la reproduction, en réduisant en particulier la libération du *GnRH*, tandis que d'autres (les *enképhalines*) favorisent le comportement sexuel, probablement par un effet analgésiant qui rend acceptables, et même agréables, les signaux somesthésiques parfois violents du coït qui seraient autrement perçus comme aversifs.

Certaines de ces substances, libérées lors du coït, interviennent vraisemblablement dans le phénomène de *satiété sexuelle*. C'est le cas pour la sérotonine, la β -endorphine (également libérée lors du stress) et probablement aussi pour l'ocytocine, qui est libérée massivement non seulement dans le système nerveux, mais également dans la circulation à partir de la post-hypophyse durant l'orgasme. Libérée en très grande quantité, l'ocytocine produirait sur le plan comportemental un état de satiété, et favoriserait de surcroît la fécondation et la nidation par ses effets sur la motricité tubaire et utérine. Enfin l'œstradiol contrôle à son tour la plupart de ces influences modulatrices, en modifiant par exemple la sensibilité des récepteurs noradrénergiques, cholinergiques, dopaminergiques ou sérotoninergiques.

Mâle

Chez le mâle, il est possible de mieux distinguer motivation sexuelle et performance sexuelle, ces deux composantes - motivationnelle et consommatoire - dépendant toutes deux, selon des mécanismes un peu différents, des hormones sexuelles. Par exemple, chez l'homme, les atteintes du système nerveux autonome entraînent une disparition de la performance avec persistance de la motivation, découplage qui conduit à des situations douloureuses. Chez le rat, la *performance* peut être évaluée

indépendamment de la motivation, en mesurant par exemple la latence d'érection de l'animal lors d'attouchements effectués par l'expérimentateur. Inversement, la *motivation* peut être évaluée hors de toute performance dans une situation de conditionnement opérant, où l'appui sur un levier ouvre l'accès à une femelle en œstrus. Cependant, la majorité des expériences incluent les deux composantes, l'érection, la monte, l'intromission et l'éjaculation étant mesurées lors du coït avec une femelle réceptive.

Plusieurs structures cérébrales participent au comportement sexuel du mâle. Les récepteurs tactiles situés sur le gland permettent le déclenchement du réflexe d'érection, commandé par des neurones de la *moelle lombosacrée*. L'érection pénienne est déclenchée par la libération de monoxyde d'azote (NO), doté d'un puissant effet vasodilatateur, par les extrémités des axones du système nerveux autonome. Ce circuit exécutif est lui-même gouverné par des neurones de l'*aire préoptique*. L'aire préoptique et le noyau dorsomédian de l'hypothalamus contrôlent, hormis l'érection, la gestuelle du coït et l'éjaculation par l'intermédiaire de relais moteurs, en particulier du noyau moteur du muscle bulbocaverneux au niveau de la moelle lombosacrée. L'activité de ces régions hypothalamiques est elle-même modulée par des informations de tonalité émotionnelle issues du système limbique, principalement de l'*amygdale*.

L'ensemble de ces structures constituent des cibles de l'action des *androgènes*. La castration supprime le comportement sexuel du rat mâle, et l'injection de testostérone chez ces animaux castrés permet de restaurer un délai d'érection et un délai d'intromission normal en présence d'une femelle en œstrus.

Si l'on injecte à ces animaux de l'œstradiol, l'érection reste perturbée mais le délai d'intromission se normalise (malgré une érection déficiente). En revanche, l'injection de 5 α -dihydrotestostérone (DHT, formée à partir de la testostérone sous l'action de la 5 α -réductase) normalise la latence d'érection mais ne restaure pas la latence d'intromission. L'action de la testostérone s'exerce donc de façon différente sur les cibles périphériques, contrôlant l'érection, et sur les cibles centrales. Au niveau de la moelle lombosacrée et des récepteurs tactiles du pénis, la testostérone agit sous forme de DHT et active des récepteurs aux androgènes (androgènes qui jouent aussi un rôle chez la femelle en augmentant la sensibilité vulvaire et clitoridienne). Au niveau central en revanche, une grande partie des effets de la testostérone repose sur son aromatisation, dans les neurones, en œstradiol qui active des récepteurs aux œstrogènes pour contrôler la monte et l'intromission.

Cependant, l'importance des transformations subies par la testostérone peut varier sensiblement d'une espèce à l'autre. Chez les primates, la combinaison de DHT et d'œstradiol ne permet pas de restaurer l'ensemble du comportement sexuel après castration, ni de mimer la totalité des effets de la testostérone. Dans ce cas, une partie au moins des effets de l'hormone correspond à son interaction directe avec des récepteurs aux androgènes.

La partie médiane de l'aire préoptique est l'une des cibles majeures de l'action des androgènes sur le comportement sexuel. Les lésions de cette région provoquent une baisse des performances sexuelles de l'animal. En revanche, sa stimulation exacerbe les comportements sexuels chez des mâles normalement

imprégnés d'androgènes. De même, un implant de testostérone ou d'œstradiol dans cette région favorise les performances, alors que l'application locale d'un bloqueur de l'aromatase les réduit.

Cependant, la lésion de l'aire préoptique médiane affecte l'exécution harmonieuse de l'acte sexuel, mais ni la motivation, ni certains éléments de la performance. Les singes porteurs d'une telle lésion s'adonnent à la masturbation et parviennent à éjaculer. Cette observation a conduit à supposer que la lésion supprime l'appétence pour les femelles, mais pas nécessairement la performance sexuelle. Selon cette interprétation, l'aire préoptique serait nécessaire à l'orientation sexuelle du sujet (cette interprétation concorderait avec les observations de Simon LeVay, qui a constaté que le NIHA-3 - noyau de l'aire préoptique sexuellement dimorphique, équivalent humain du SDN-POA - présente une taille inférieure chez les homosexuels comparés aux hétérosexuels masculins, proposant ainsi un déterminisme biologique de l'orientation sexuelle chez l'homme, déterminisme pouvant aussi bien relever de facteurs génétiques que de facteurs épigénétiques précoces perturbant la différenciation sexuelle du cerveau). Cependant, après lésion de l'aire préoptique médiane, les singes se masturbent surtout en présence de femelles. Il se pourrait aussi que ces animaux lésés soient incapables de mettre en œuvre le programme comportemental du coït. Ainsi, le rat porteur d'une même lésion monte les femelles sans les honorer. Toujours chez le rat, il est possible d'évaluer la motivation en situation de conditionnement opérant, l'appui sur un levier lui permettant de voir apparaître une femelle en œstrus: la composante motivationnelle n'est pas perturbée après lésion préoptique médiane, tandis qu'elle l'est chez l'animal castré depuis quelques semaines ou après lésion de l'amygdale.

L'*amygdale* joue un rôle central dans la motivation et dans le déclenchement du comportement sexuel. Les lésions de l'amygdale font disparaître la motivation sexuelle. D'une façon générale, l'amygdale jouerait un rôle de déclencheur dans le comportement sexuel en permettant la lecture ou le décodage des signaux émis par le partenaire. Chez le rat, il s'agit de signaux olfactifs détectés par flairage anogénital et transmis, à partir de l'organe voméronasal, par le système olfactif accessoire jusqu'au noyau médian de l'amygdale. Dans d'autres espèces telles que les singes, il s'agit de signaux visuels ou auditifs. Ces signaux peuvent être analysés par le noyau basolatéral de l'amygdale, indépendamment du traitement cortical, pour induire un état émotionnel et motivationnel particulier. Chez l'homme, l'atteinte bilatérale de l'amygdale supprime par exemple la capacité d'interpréter les expressions faciales d'autrui. Le rôle de l'amygdale dans le comportement sexuel consisterait donc à décoder les signaux de séduction du partenaire pour établir la motivation sexuelle, signaux qui, comme les expressions faciales chez l'homme, sont invariants au sein de l'espèce et reposent sur des programmes d'émission et de réception inscrits dans le patrimoine génétique et assurant la communication interindividuelle.

Le *système dopaminergique mésolimbique* intervient lui aussi dans la composante motivationnelle du comportement sexuel. Les lésions sélectives des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale ou des neurones du

noyau accumbens réduisent en effet la motivation sexuelle, sans altérer les capacités de consommation. Lorsqu'un mâle est exposé à une femelle en œstrus, la libération de dopamine s'accroît dans le noyau accumbens, demeure élevée durant le coït, chute ensuite pour remonter après la période réfractaire. Les hormones sexuelles (testostérone, œstradiol ou DHT) augmentent d'ailleurs la libération de dopamine dans le système méso-accumbens. Cependant, le rôle motivationnel de ce système est peu spécifique, puisqu'il participe à tous les comportements motivés (faim, soif, consommation de drogues, etc.). Le système dopaminergique mésolimbique constitue en effet le substrat de tous les phénomènes de renforcement positif: tout stimulus doté d'une connotation appétitive active ce système et, ce faisant, renforce la motivation de l'animal à rechercher ce stimulus. Le sexe est aussi un plaisir.

La dopamine possède un second site d'action sur le comportement sexuel: les fibres du système dopaminergique incerto-hypothalamique projettent en effet sur l'aire préoptique. Appliquée dans cette région, la dopamine ne modifie pas la motivation sexuelle, mais augmente les performances copulatoires de l'animal.

D'autres neurotransmetteurs et neuropeptides affectent le comportement sexuel du mâle. La *prolactine* réduit le comportement sexuel selon un mécanisme mal connu. Les neurones à *β-endorphine* issus du noyau arqué et projetant sur l'aire préoptique médiane inhibent la performance sexuelle. En revanche, d'autres opioïdes (probablement la *dynorphine*) agissent sur les neurones dopaminergiques méso-accumbens au niveau de l'aire tegmentale ventrale pour renforcer la libération de dopamine, activant ainsi la composante motivationnelle. L'*ocytocine* intervient également chez le mâle en favorisant la performance sexuelle. Le *GnRH* et l'*α-MSH* possèdent des effets similaires. Les neurones à *substance P* de l'amygdale médiane, qui projettent sur le noyau de la strie terminale et dont le développement est plus marqué chez les mâles, favorisent le déclenchement du comportement sexuel par des signaux olfactifs. Enfin, certaines substances telles que le *neuropeptide-Y* ou le *CRH*, libéré en grande quantité lors du stress ou dans les états dépressifs, inhibent les performances sexuelles du mâle.

Intermittence de l'activité sexuelle

Il existe une satiété sexuelle, l'éjaculation étant suivie d'une *période réfractaire* durant quelques minutes. Certaines substances libérées lors du coït, telles que la *β-endorphine*, sont vraisemblablement responsables de cette inhibition passagère.

La seconde cause de discontinuité dans la motivation sexuelle tient aux *fluctuations hormonales*. Chez les mammifères femelles, la réceptivité n'intervient habituellement que durant l'œstrus. Chez les mâles, la situation varie considérablement d'une espèce à l'autre. Dans certains cas, les concentrations d'androgènes sont largement suffisantes pour maintenir une motivation stable. Dans d'autres espèces, les concentrations d'androgènes fluctuent de part et d'autre du seuil au-dessous duquel la motivation disparaît. Dans ce cas, les capacités de reproduction dépendent fortement de la position sociale du sujet ou de l'exposition au stress qui déterminent d'importantes variations de la

production d'hormones.

L'activité sexuelle est également limitée, de façon très variable d'une espèce à l'autre, par la période de lactation ou des *soins parentaux*.

Les *variations saisonnières* de l'activité sexuelle reposent sur la mélatonine qui interfère, chez les espèces dotées d'une reproduction saisonnière, avec l'axe gonadotrope au niveau de l'hypothalamus et des gonades.

Chez les primates enfin, la notion de réceptivité sexuelle doit être tempérée. Chez les singes, les femelles ne possèdent pas de périodes réfractaires aussi marquées que chez le rat et peuvent accepter les avances du mâle en dehors de la période d'œstrus.

La position de l'espèce humaine est un peu particulière parmi les mammifères. La motivation sexuelle varie en effet peu durant le cycle ovarien chez la femme et persiste, bien qu'atténuée, après la ménopause. Chez l'homme, la motivation sexuelle ne dépend que faiblement de la production d'androgènes. D'une façon générale, la motivation sexuelle dans l'espèce humaine ne s'atténue qu'après une réduction très prolongée de la sécrétion des hormones sexuelles. Au-delà de la fonction de reproduction, la sexualité humaine remplit une fonction de lien social et se serait en partie affranchie du contrôle hormonal.

Compétition entre mâles, choix du partenaire et soins parentaux

Étant donné la faible quantité de gamètes femelles disponibles, les mâles ne sont a priori pas assurés d'établir une descendance. La compétition entre mâles répond probablement à ce constat. Dans la majorité des espèces, les mâles sont plus agressifs que les femelles, et ceux-ci rentrent en compétition pour tenter de féconder ces dernières.

L'agressivité des mâles dépend en grande partie des androgènes, dont la production varie d'ailleurs considérablement, d'un individu à l'autre ou chez un même individu, en fonction de sa position sociale et de son entourage. Le rôle des hormones sexuelles dans le déterminisme des conduites agressives repose sur leurs effets activateurs. Dans la plupart des espèces, les hormones sexuelles élèvent le niveau d'agressivité chez le mâle, en agissant sur des récepteurs cérébraux situés en particulier dans les régions limbiques telles que l'amygdale. Les hormones sexuelles modulent également les effets de la sérotonine qui contrôle les comportements impulsifs et agressifs. Cette agressivité conserve un certain degré de spécificité puisqu'elle s'adresse avant tout aux autres mâles adultes et dépend, au moins dans certaines espèces, de l'activité de l'aromatase qui transforme les androgènes en œstradiol et joue le rôle d'un facteur limitant dans le contrôle du comportement agressif par les androgènes.

La situation est toute différente pour les femelles, dans la mesure où les ovocytes représentent le facteur limitant dans la production des gamètes fécondés. Pour cette raison, le choix du partenaire incombe à la femelle dans la majorité des espèces animales. En revanche, les hormones sexuelles ne déclenchent pas de comportement agressif chez les femelles.

Enfin, le succès reproductif ne repose pas uniquement sur l'aptitude à produire

des gamètes fécondés. Les soins apportés à la progéniture permettent d'augmenter la probabilité de survie et ainsi d'assurer une meilleure propagation de son patrimoine génétique.

L'ocytocine - encore elle - semble nécessaire à l'expression du comportement parental. L'injection d'ocytocine dans le système nerveux central chez une femelle préparée par les hormones sexuelles induit non seulement le comportement sexuel, mais aussi le comportement maternel. Les antagonistes de l'ocytocine ou les lésions de l'hypothalamus ventromédian bloquent l'instauration de ce comportement, mais ne le font pas disparaître une fois installé. Chez la progéniture, l'injection centrale d'ocytocine fait disparaître les cris liés à la séparation, ce qui tendrait à indiquer que cette substance mime les effets du contact avec le parent. La production endogène d'ocytocine serait donc essentielle, de la part de la mère comme de l'enfant, pour établir le lien d'attachement. Les neurones à ocytocine agissent sur des récepteurs situés dans diverses régions cérébrales, essentiellement limbiques (amygdale, septum, noyau de la strie terminale, cortex cingulaire) et hypothalamiques. Tandis que l'œstrus s'accompagne d'une augmentation du nombre de ces récepteurs dans l'hypothalamus ventromédian, le post-partum entraîne une augmentation des récepteurs du noyau de la strie terminale, les autres récepteurs étant insensibles aux hormones sexuelles. On peut donc supposer que l'induction du comportement maternel nécessite avant tout l'action de l'ocytocine sur le noyau de la strie terminale.

Si la reproduction sexuée contraint les individus, mâles et femelles, à contracter des alliances plus ou moins durables afin de procréer, leurs intérêts demeurent à bien des égards divergents, ce qui conduit parfois à des compromis surprenants. Disposant de gamètes en nombre limité, la femelle apportera volontiers un soin tout particulier à leur devenir, tandis que le mâle cherchera à élargir sa descendance en tentant de multiplier les partenaires. Dans cette configuration, la *polygamie* est associée à un *système de soins monoparental*.

Cependant, certaines espèces ont opté pour un mode de vie différent, dans lequel les stratégies de choix des femelles ont peut-être joué un rôle en accordant la préférence à des mâles capables d'assurer des soins parentaux. L'intérêt du mâle peut aussi consister à propager son patrimoine génétique en s'assurant une descendance peut-être moins nombreuse, mais plus viable dans la mesure où il contribue à sa survie. Encore faut-il qu'il soit à peu près certain que la progéniture à laquelle il apporte ses soins soit bien la sienne. Pour cette raison, le *comportement parental du mâle* est volontiers associé à la *monogamie*. Toutefois, il existe entre ces deux pôles (polygamie avec système de soins monoparental ou monogamie avec système de soins biparental) tout un éventail de stratégies, en particulier chez les animaux vivant en société, chez lesquels plusieurs individus, femelles ou des deux sexes, participent aux soins parentaux.

Comme nous l'avons précédemment évoqué, l'ocytocine intervient aussi probablement en tant que neurotransmetteur dans le comportement des pères. Deux espèces de campagnols, qui ne se distinguent que par leur comportement parental, occupent les deux pôles extrêmes de l'organisation

familiale et permettent d'entrevoir les mécanismes neurobiologiques sur lesquels elle repose. L'espèce de campagnols des prairies (*Microtus ochrogaster*) se caractérise par des habitudes monogames et un système de soins biparental, tandis que l'espèce des montagnes (*Microtus montanus*) adopte un mode de vie polygame assorti de soins assurés par la femelle seule. Ces deux espèces diffèrent par la distribution des récepteurs centraux à l'ocytocine. L'espèce de prairie possède en effet des récepteurs à l'ocytocine dans le noyau de la strie terminale et dans l'amygdale latérale, ce qui n'est pas le cas de l'espèce de montagne, excepté chez les femelles en post-partum.

Les campagnols polygames et monogames diffèrent aussi par leur innervation vasopressinergique du septum latéral. Ce système de neurotransmission issu du noyau de la strie terminale, sexuellement dimorphique et contrôlé par les androgènes, intervient dans la reconnaissance olfactive des congénères étrangers et permet le déclenchement, chez l'espèce de prairie où il est particulièrement développé, de conduites agressives vis-à-vis de l'intrus qui maintiennent la cohésion du couple. Cette espèce illustre ainsi l'association entre comportement parental des pères et monogamie.

Le comportement sexuel de l'individu dépend en premier lieu de la différenciation sexuelle du cerveau, qui se produit en période néonatale sous l'effet de la testostérone. Cette dernière exerce alors des effets organisateurs en modifiant l'architecture de certaines régions cérébrales sexuellement dimorphiques (en particulier au niveau de l'aire préoptique), mais aussi en privilégiant l'expression ultérieure d'un comportement sexuel homotypique - féminin pour les femelles, masculin pour les mâles - par rapport au comportement hétérotypique - féminin pour le mâle et vice-versa. Les œstrogènes produits par les femelles durant la période néonatale, ou d'origine maternelle, sont sans effet sur le système nerveux dans la mesure où l'œstradiol est séquestré dans le compartiment sanguin par l'alpha-fœtoprotéine.

Il est possible de distinguer, au sein du comportement sexuel, performance et motivation. Le comportement sexuel dépend, de façon plus ou moins strict selon l'espèce considérée, de la concentration des hormones sexuelles. Chez la femelle, le comportement sexuel homotypique est géré par le noyau ventromédian de l'hypothalamus dont la sensibilité à l'ocytocine est contrôlée par les hormones sexuelles. Chez le mâle, le comportement sexuel est avant tout géré par l'aire préoptique. La motivation sexuelle dépend non seulement de l'état interne de l'animal ou du sujet, mais également de signaux de séduction émis par le partenaire. L'amygdale est nécessaire à la composante motivationnelle du comportement sexuel, probablement en décodant ces signaux - visuels, auditifs ou olfactifs selon l'espèce - susceptibles de déclencher le comportement amoureux.

Enfin, les comportements liés à la reproduction comprennent également la compétition entre mâles (la testostérone accroît le niveau d'agressivité entre congénères), le choix du partenaire, incombant habituellement aux femelles, et enfin les soins parentaux qui peuvent, selon l'espèce, être assurés par la mère seule ou les deux parents.

Retour au début

EÉ VEÉ NEMENTS DE VIE, ADAPTATION COMPORTEMENTALE ET REÉ PONSE ENDOCRINIENNE: CONCEPT DE STRESS

Historique et définitions

Le terme de stress vient du latin *stringere* signifiant tendre ou raidir. Le terme était employé en physique pour désigner une contrainte exercée sur un matériau. Au XVII^e siècle en Angleterre, stress signifie un état de détresse en rapport avec les difficultés de la vie. L'usage commun a ensuite conservé une certaine ambivalence à ce terme, puisqu'il désigne indifféremment un état et sa cause.

Il est classique de faire débiter l'histoire du stress par celui qui lui a donné ses lettres de noblesse, Hans Selye. Cependant une théorie naît toujours d'un courant de pensées dont se sera imprégné son concepteur. L'approche préscientifique de ce qui deviendra plus tard le stress fut le fruit d'observations cliniques. Ainsi, divers médecins au cours du XIX^e siècle et au début du XX^e siècle établirent des liens entre les situations socio-affectives de certains patients et leur maladie, ou proposèrent des relations entre certaines affections organiques et différentes agressions physiques ou biologiques. Ainsi, Corvisart écrit en 1812 que les «maladies du cœur» dépendent à la fois des caractéristiques de l'organe lui-même mais aussi des passions de l'homme. Dans une intuition similaire, le cardiologue Osler écrit en 1910 qu'un travail pénible, associé à une lourde responsabilité, pourrait être à l'origine de tourments et d'anxiété dont la persistance serait susceptible d'entraîner de sérieux problèmes médicaux. Il donne pour exemple une étude de l'angine de poitrine affectant les médecins et les hommes d'affaires. C'est cette façon de voir que l'on retrouvera à la source des idées sur la relation entre événements de vie et pathologie. Ces éléments montrent que depuis longtemps était soupçonnée l'existence d'un lien psychosomatique, ou autrement dit d'un possible retentissement de l'état psychique sur l'état somatique. Des approches plus scientifiques vont alors enrichir ces notions.

En 1935, Walter Cannon va préciser le fonctionnement du système sympathique et de la médullosurrénale qui sécrète l'adrénaline pour permettre à l'organisme une mobilisation rapide de ses ressources énergétiques afin de se préparer à l'action. Il précisera le rôle de ce système dans le maintien de l'homéostasie qu'il définit comme la régulation active de la constance du milieu intérieur. À la même époque, Reilly va décrire le syndrome d'irritation portant son patronyme. Grâce à des injections d'agents variés près des fibres du système sympathique il induit - et décrit - une réaction non spécifique. Il explique la non-spécificité de la réaction par le mécanisme neurovégétatif mis en jeu: les nerfs réagissent d'une façon constante à une excitation, quel que soit l'agent qui déclenche le phénomène de conduction nerveuse. Une nouvelle approche de la pathologie était née, puisqu'à la réaction spécifique faisant correspondre un agent à une maladie bien déterminée s'ajoute une réaction générale de l'organisme, non spécifique de l'agent.

C'est cependant avec Hans Selye que cette notion va recevoir une assise scientifique en 1936. Tandis qu'il étudiait des extraits glandulaires, il remarqua

que leur injection déclenchait chez l'animal une hypertrophie des corticosurrénales, une atrophie et des hémorragies dans le thymus et les ganglions lymphatiques, et des ulcérations gastriques. Il crût d'abord qu'il s'agissait des effets d'une nouvelle hormone, puis s'aperçut rapidement que l'impureté des extraits était seule en cause. Ainsi, la contrainte, l'injection de produits mal purifiés, les fractures, les brûlures, l'anoxie, l'hémorragie ou les radiations produisaient chez le rat les mêmes phénomènes. Il s'agissait d'une réaction caractérisée d'une part par son *ubiquité* et d'autre part par sa *non-spécificité*, puisque les agressions les plus variées aboutissaient au même résultat. Quel que soit l'agent causal, ces perturbations évoluaient dans le temps en trois phases:

- la «*réaction d'alarme*» ou ensemble de tous les phénomènes systémiques non spécifiques résultant d'une exposition soudaine à un stimulus auquel l'organisme est quantitativement et qualitativement non adapté;
- la «*période de résistance*», lorsque le stimulus se prolonge et que l'organisme a trouvé un consensus adaptatif;
- le «*stade d'épuisement*», lorsque l'adaptation ne peut se maintenir plus longtemps.

Selon Selye, il s'agissait d'une *réaction générale d'alarme* correspondant à un effort de l'organisme pour *s'adapter à de nouvelles conditions*. Il a donc appelé cet ensemble de réactions le «*syndrome général d'adaptation*». Ce n'est que plus tard que Selye emploie le terme de stress qui est d'abord pris dans le sens d'agent causal. À partir de 1950, il utilise le mot stress non plus pour parler de l'agent mais du résultat de son action; l'agent causal sera alors nommé «*stressor*».

Par la suite, Selye va élargir son concept et définir les maladies de l'adaptation survenant lorsque la réaction non spécifique de l'organisme devient pathogène. Il précise la nécessité de prendre en compte des facteurs conditionnants qui modulent la réponse de chaque individu aux effets du stress. Ces facteurs peuvent être internes, tels que sexe ou prédisposition génétique, ou externes, tels qu'alimentation ou prise médicamenteuse, et pourront également jouer un rôle dans la sélection de l'organe fragilisé. Dans ces groupes de maladies de l'adaptation, Selye retient certaines pathologies digestives, différentes affections cardiovasculaires, des troubles psychiatriques et certaines maladies immunitaires. Malheureusement, alors qu'il avait incriminé l'excès de corticoïdes dans la genèse de certaines pathologies autoimmunes, leur utilité dans le traitement de ces maladies sera bientôt démontrée.

Par la suite, la plus grande controverse fut le fait de Mason qui souligna l'importance des *facteurs psychiques* et de l'*activation émotionnelle* dans le déclenchement de la réponse essentiellement hormonale du stress. Ainsi, même si la réponse au stress apparaît chez l'animal dont on a sectionné les afférences hypothalamiques, il semble que la réponse inconditionnelle de l'hypothalamus soit modulée par le système limbique, centre des émotions, en fonction du vécu de la situation et de la mémorisation des expériences émotionnelles passées. De ce fait, la réaction hormonale non spécifique devient une réponse très

personnalisée. À chacun son stress.

Selye affichait donc une conception non seulement dualiste mais encore très béhavioriste ¹ en s'intéressant uniquement au stimulus et sa réponse. Par la suite, les psychologues ont considéré qu'on ne pouvait uniquement définir le stress en terme d'entrées et de sorties et qu'il fallait tenir compte de nombreuses autres variables. Ainsi, pour eux, le stimulus ne suffit pas à lui seul pour qu'il y ait stress. C'est l'évaluation qu'en fait le sujet qui est déterminante, et Selye avait déjà mis l'accent sur ces différences interindividuelles qu'il expliquait par les facteurs conditionnants.

La définition du stress, on l'aura compris, demeure des plus floues. Si l'on s'attache à l'événement déclencheur (événement stressant), il ne produira pas la même réponse chez tous les sujets, et ne sera donc véritablement stressant que chez certains. Si l'on s'attache, comme cela est désormais admis, à la réponse non spécifique de l'organisme à une agression, il est possible d'en définir la nature et les modalités biologiques, d'en préciser certains mécanismes, mais pas d'en inférer l'événement causal, non seulement du fait de la non-spécificité de cette réponse, mais également du fait des différences interindividuelles.

La réponse au stress peut donc recevoir une définition opératoire à partir de ses caractères biologiques et principalement neuroendocriniens. L'un des éléments fondamentaux et caractéristiques de la réponse au stress tient en effet à l'*activation de l'axe corticotrope*, qui constitue en quelque sorte la signature biologique du stress.

Réponse neuroendocrinienne au stress

Les réponses neuroendocriniennes au stress sont caractérisées par deux phénomènes essentiels: la *libération d'adrénaline* par les cellules chromaffines de la médullosurrénale, déclenchée par le système orthosympathique, et la *sécrétion de glucocorticoïdes* par la corticosurrénale (toutefois nombre d'autres axes endocriniens sont aussi modifiés lors du stress: sécrétion de prolactine, inhibition de l'axe gonadotrope, libération d'hormone somatotrope...).

L'augmentation de la sécrétion des stéroïdes surrénaliens résulte principalement de l'activation d'une population de neurones hypothalamiques situés dans la portion parvocellulaire du noyau paraventriculaire et produisant la corticolibérine (ou CRH) et la vasopressine. Libérés dans l'éminence médiane, ces deux peptides stimulent la sécrétion de l'hormone corticotrope ou ACTH par l'hypophyse antérieure, qui détermine à son tour la libération de cortisol par la corticosurrénale. À plus long terme, l'ACTH exerce un effet trophique sur la glande surrénale qui devient hypertrophique à la suite d'expositions répétées au stress.

L'injection d'anticorps anti-CRH a permis d'établir que le CRH joue un rôle physiologique majeur dans la libération d'ACTH au cours du stress. Il faut toutefois souligner que des lésions du noyau paraventriculaire chez l'animal ne suppriment pas la réponse au stress, ce qui suggère que de nombreux autres

facteurs participent au contrôle de la sécrétion d'ACTH. Parmi ces derniers, on peut citer la vasopressine, l'ocytocine, l'angiotensine II, le VIP, l'adrénaline et la sérotonine. Certaines substances telles que la vasopressine, l'ocytocine et l'adrénaline potentialisent fortement la libération d'ACTH induite par le CRH. En particulier, la vasopressine est colocalisée avec le CRH dans les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire et joue un rôle modulateur majeur vis-à-vis de la stimulation des cellules corticotropes de l'antéhypophyse par le CRH, et plus particulièrement lors de la réponse au stress. En retour, les glucocorticoïdes exercent une action freinatrice sur le système, en réduisant la sécrétion d'ACTH par une action directe au niveau hypophysaire et par un rétrocontrôle négatif sur les neurones à CRH du noyau paraventriculaire. Ce rétrocontrôle est lui-même modulé par l'hippocampe, qui possède des récepteurs aux glucocorticoïdes. Une moindre densité de récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe entraînera une atténuation du rétrocontrôle. Dans ces circonstances, la réponse neuroendocrinienne au stress sera augmentée soit en amplitude, soit en durée. Une réponse rapide de l'axe corticotrope et un rétrocontrôle adéquat semblent être la garantie d'ajustements appropriés aux diverses modifications environnementales. Une réponse caractérisée par une élévation prolongée des concentrations de glucocorticoïdes traduit en revanche une déficience du rétrocontrôle, et s'accompagne volontiers d'une hyper-réactivité comportementale au stress. Il est ainsi probable que l'exposition à des stress répétés provoque, du fait de l'élévation répétée de la libération de cortisol, une désensibilisation progressive des récepteurs hippocampiques entraînant à son tour une atténuation du rétrocontrôle, et une hyper-réactivité endocrinienne et comportementale aux stress ultérieurs.

Effets du cortisol

Les glucocorticoïdes possèdent trois grands types d'action: une action métabolique sur la néoglucogénèse, une action anti-inflammatoire et immunosuppressive, et une action au niveau du système nerveux central. Les glucocorticoïdes augmentent la production de glucose à partir de substrats non glucidiques, surtout des protéines, ce qui permet de fournir des substrats énergétiques, en particulier dans des situations de jeûne. Ils diminuent les manifestations de l'inflammation en s'opposant aux actions des cytokines pro-inflammatoires et en bloquant l'induction de la NO-synthase inductible. Enfin, leur structure chimique confère aux glucocorticoïdes une liposolubilité qui leur permet de traverser la barrière hématoencéphalique et d'agir au niveau du système nerveux central où ils se fixent sur des récepteurs spécifiques. Le complexe hormone-récepteur agit au niveau génomique et intervient dans de nombreux phénomènes de modulation au niveau central, et notamment dans la rétroaction de l'axe corticotrope en exerçant un contrôle négatif sur la libération hypothalamique du CRH.

Mécanisme d'action du cortisol

On distingue deux types de récepteurs aux glucocorticoïdes dans le cerveau: les *récepteurs de type I*, encore appelés récepteurs minéralocorticoïdes (MR) ou corticorécepteurs (CR), et les *récepteurs de type II* ou récepteurs

glucocorticoïdes (GR). Les gènes codant pour ces deux types de récepteurs sont désormais clonés. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription interagissant spécifiquement avec les séquences GRE (élément de réponse aux glucocorticoïdes) situées sur la région promotrice des gènes cibles. Les récepteurs de type I sont localisés principalement au niveau du septum latéral et de l'hippocampe. Au sein de l'hippocampe, la plus forte densité se situe dans le subiculum, les cellules de la corne d'Ammon (CA1) et dans le *gyrus dentatus*. Ces récepteurs ont une très forte affinité pour le cortisol. Les récepteurs de type II ont une distribution plus large, avec des densités conséquentes au niveau du septum latéral, du *gyrus dentatus*, de l'amygdale et du noyau du faisceau solitaire. On les retrouve également dans le noyau paraventriculaire, le locus coeruleus, les noyaux du raphé, l'aire tegmentale ventrale, et dans l'hippocampe au niveau du subiculum et des cellules du CA1. L'affinité de ces récepteurs pour le cortisol est 6 à 10 fois plus faible que celle des récepteurs de type I. L'occupation de ces deux types de récepteurs par le cortisol est donc très différente dans les conditions physiologiques. Ainsi, 90% des récepteurs de type I sont occupés pour une concentration basale de cortisol, alors que dans ces conditions une grande partie des récepteurs de type II est encore libre. Une occupation de 50% des récepteurs de type II requiert des concentrations plasmatiques d'hormone correspondant à une situation de stress, ou au pic sécrétoire survenant spontanément au cours du cycle nyctéméral, en début de matinée. Il est généralement admis que les récepteurs de type I sont impliqués dans une action tonique ou permissive, principalement sur le complexe septo-hippocampique, tandis que les récepteurs de type II auraient une action plus ponctuelle et déterminante dans les mécanismes de rétrocontrôle mis en jeu lors de stress.

Régulation de l'activité de l'axe corticotrope

L'axe corticotrope est sous le contrôle du système nerveux, intégrant des informations fournies par l'environnement. Ainsi, tous les grands systèmes neurochimiques peuvent intervenir de façon plus ou moins importante sur l'activité de l'axe corticotrope. Cependant, il s'agit d'interactions très complexes et encore imparfaitement connues. Ainsi, le *système noradrénergique*, qui envoie des fibres destinées à l'hypothalamus et qui est activé durant le stress, a longtemps été considéré comme inhibiteur de l'activité de l'axe corticotrope. Pourtant, un faisceau d'arguments tend aujourd'hui à démontrer que ce système exerce un contrôle activateur majeur. La lésion des fibres noradrénergiques ou des antagonistes de ses récepteurs atténue de manière importante la réponse de l'axe corticotrope.

Le *système sérotoninergique* aurait également un rôle activateur avec une action directe à la fois sur la libération de CRH, d'ACTH et la sécrétion de glucocorticoïdes. Les terminaisons nerveuses à sérotonine établissent des contacts axodentritiques et axosomatiques avec les neurones à CRH. L'implication des fibres à sérotonine dans la régulation des neurones à CRH est étayée notamment par des travaux qui ont montré qu'un stress d'immobilisation entraîne une augmentation du métabolisme de la sérotonine dans l'hypothalamus antérieur chez le rat. La déplétion de sérotonine dans l'hypothalamus par injection d'une neurotoxine sélective dans le noyau du

raphé provoque une réduction marquée de la réponse corticosurrénalienne. Des études récentes indiquent que la perfusion de sérotonine ou d'un agoniste dans le noyau paraventriculaire induit une augmentation des taux circulants de corticostérone. L'administration de fluoxétine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine, ou un traitement aigu par la dextrofenfluramine qui stimule la libération de sérotonine, entraîne une libération de CRH dans le système porte hypophysaire. Enfin, la sérotonine provoque une stimulation directe, dose-dépendante, de la libération de CRH à partir de fragments d'hypothalamus; cet effet serait médié par des récepteurs de la famille 5HT₂.

Quelques travaux suggèrent que la sérotonine pourrait aussi agir directement sur les cellules corticotropes de l'antéhypophyse. La sérotonine stimule la sécrétion d'ACTH *in vitro*, sur des cellules antéhypophysaires isolées, et cet effet est inhibé par la métergoline ou la cyproheptadine, deux bloqueurs spécifiques des récepteurs sérotoninergiques. Un effet similaire est retrouvé *in vivo*, indépendamment de tout effet sur la libération du CRH endogène, et s'effectuerait via des récepteurs de type 5HT_{1A} et /ou 5HT₂.

Réponse comportementale au stress

Le comportement des individus soumis aux situations de stress varie non seulement selon le contexte, la nature de l'agent stressant, mais encore d'un sujet à l'autre. Ainsi, un stimulus appliqué chez un animal dominant provoquera une réponse agressive, tandis qu'il induira une réaction de fuite chez un congénère de rang social inférieur, associée au demeurant à une réponse neuroendocrinienne beaucoup plus marquée. Cependant, quelques traits comportementaux sont communs à toutes les situations de stress: il s'agit essentiellement d'une *élévation du niveau d'anxiété*, d'un *éveil comportemental* (arousal) traduisant une réaction d'alerte, et de l'adoption d'une *stratégie d'évitement*, assez variable en fonction du sujet et du contexte. La caractéristique de la réponse comportementale au stress tient à ce qu'elle permet l'adaptation à une situation inattendue, adaptation qui, pour être optimale, doit prendre en compte le plus possible d'informations relatives au milieu. En lui permettant de se soustraire à l'agent stressant, la réponse comportementale du stress est donc avant tout profitable à l'individu. En revanche, les répercussions néfastes du stress concernent les réponses excessives au stress ou l'exposition trop répétée aux agents stressants, paramètres qui, nous l'avons vu, peuvent découler l'un de l'autre.

Le CRH n'est pas seulement une neurohormone, mais aussi un neurotransmetteur qui, à ce titre, peut être libéré en dehors de l'éminence médiane. Des neurones sont ainsi capables de synthétiser ce neuropeptide qui sera libéré dans la fente synaptique pour se lier à des récepteurs postsynaptiques et donc agir *in situ* comme un neurotransmetteur classique. Plusieurs voies intra- ou extrahypothalamiques contenant du CRH ont été décrites, en particulier au sein de structures limbiques telles que l'amygdale, et ce neuropeptide semble capable, via ses récepteurs, d'une véritable action coordonnatrice sur les réponses comportementales, végétatives et endocriniennes au stress. L'administration de CRH dans les ventricules cérébraux provoque ainsi des réponses comportementales similaires à celles observées au

cours du stress, et pouvant être considérées comme un modèle d'anxiété chez l'animal. Un antagoniste des récepteurs au CRH, administré dans les ventricules cérébraux, réduit au contraire ces manifestations.

Le stress se caractérise également par l'activation de certains systèmes neuronaux, et en particulier des *neurones noradrénergiques* du locus coeruleus. Dotés de projections extrêmement diffuses qui affectent l'ensemble du névraxe, ces neurones sont responsables de la réaction comportementale d'éveil et d'alerte qui caractérise la réponse au stress. Ils participent également, comme nous l'avons vu, au déclenchement de la réponse endocrinienne au stress.

Enfin, comme nous l'avons déjà mentionné, les glucocorticoïdes libérés lors du stress sont des hormones liposolubles, capables de franchir la barrière hématoencéphalique pour agir sur les neurones dotés de récepteurs aux glucocorticoïdes de type I ou de type II. Ce faisant, *les glucocorticoïdes peuvent modifier le phénotype de ces neurones et faire varier, à moyen terme, les caractéristiques fonctionnelles de certains circuits neuronaux.*

Bien que souffrant d'une définition imparfaite, la puissance du concept de stress tient à ce qu'il permet, en associant événements de vie et réponse neuroendocrinienne, d'éclairer de nombreux phénomènes et d'avancer des hypothèses physiopathologiques concernant en particulier le champ de la pathologie mentale et des affections «psychosomatiques». Le rôle déterminant d'une activation répétée de l'axe corticotrope est suspecté par exemple dans la survenue d'épisodes dépressifs à la suite de stress récurrents, dans le développement des conduites addictives ou dans la survenue de pathologies infectieuses ou tumorales favorisées par l'effet immunosuppresseur du cortisol. D'un point de vue physiologique, il illustre l'intégration et l'étroite interdépendance des réponses comportementales et endocriniennes de l'individu dans des contextes aussi variés que peuvent être les événements de vie stressants qui vont, chez l'homme, du décès d'un proche parent à la perte d'emploi en passant par le divorce, toute forme d'échec, mais aussi par des événements perçus comme «heureux» tels qu'un mariage, la naissance d'un enfant ou une promotion sociale. L'intégration comportementale et endocrinienne ne se limite donc pas aux comportements fondamentaux que sont la faim, la soif ou la reproduction, et dont la motivation est solidement inscrite dans le patrimoine génétique de l'individu, mais se manifeste aussi en tant que processus d'adaptation à des événements imprévus et échappant à la programmation génétique des comportements.

Le concept de stress recouvre l'ensemble des situations qui s'accompagnent, sur le plan comportemental comme sur le plan neuroendocrinien, d'une réponse adaptative, non spécifique, de l'organisme qui peut être interprétée comme une réaction d'alarme. Les stimulus capables de déclencher ce type de réponse sont extrêmement variés, tant chez l'homme que chez l'animal, et ne recouvrent pas seulement des situations agressantes puisque certains événements «bénéfiques» produisent des réponses analogues. Il existe de plus, d'un individu à l'autre, une grande variabilité dans la réponse de stress lors de l'exposition à une situation donnée. Le stress ne peut donc être défini par l'agent

causal. En revanche, la réponse au stress présente certaines caractéristiques invariantes, parmi lesquelles la mise en jeu de l'axe corticotrope. Si celle-ci participe à la réaction d'alerte et à une réponse adaptative à la situation causale, l'exposition répétée au stress peut en revanche provoquer des pathologies somatiques liées aux effets chroniques des glucocorticoïdes tels que leurs effets immunosuppresseurs. Le concept de stress, très prisé dans le domaine de la pathologie psychosomatique, constitue donc une articulation entre événements de vie et pathologie somatique.

Retour au début

HYPOTHALAMUS ET ORCHESTRATION NEUROENDOCRINIENNE: EXEMPLE DE LA CROISSANCE

Cerveau du milieu intérieur, l'hypothalamus assure le contrôle de l'homéostasie par l'intermédiaire d'efférences neurovégétatives et comportementales. Il sécrète également dans la circulation systémique, via la post-hypophyse, les neurosécrétions issues du système magnocellulaire. Mais, en contrôlant les sécrétions hypophysaires, l'hypothalamus est aussi l'orchestrateur et l'intégrateur des différents axes endocriniens. Envisagés dans un autre chapitre, ces axes endocriniens ne fonctionnent pas séparément les uns des autres mais communiquent entre eux non seulement par le biais d'interactions hormonales au niveau périphérique, mais aussi d'un dialogue au niveau de l'hypophyse où les cellules correspondant aux différentes fonctions sont mélangées pour mieux s'échanger des signaux paracrines, et enfin au niveau de l'hypothalamus qui assure un contrôle global et concerté de l'ensemble. En contrepartie, les tissus et les fonctions qui constituent les cibles des hormones répondent volontiers à plusieurs axes endocriniens de façon simultanée. L'effet résultant dépend ainsi de la combinaison, simultanée ou séquentielle, de plusieurs signaux hormonaux. La physiologie de la croissance, orchestrée depuis l'hypothalamus par l'intermédiaire de plusieurs axes endocriniens, constitue un exemple d'une telle intégration endocrine.

Chronologie

La croissance dépend en premier lieu du développement du squelette. Les cartilages de croissance, ou cartilages de conjugaison, situés au niveau des épiphyses des os, sont le lieu d'un renouvellement cellulaire constant. Ces cellules permettent la formation de tissu osseux et donc l'allongement des segments squelettiques. Cette ossification enchondrale (c'est-à-dire à partir du cartilage) assure la croissance des os longs et des vertèbres, et dépend de signaux hormonaux. Or ces signaux hormonaux, comme la sensibilité du squelette à ces signaux, varient selon l'âge (Fig. 3.17).

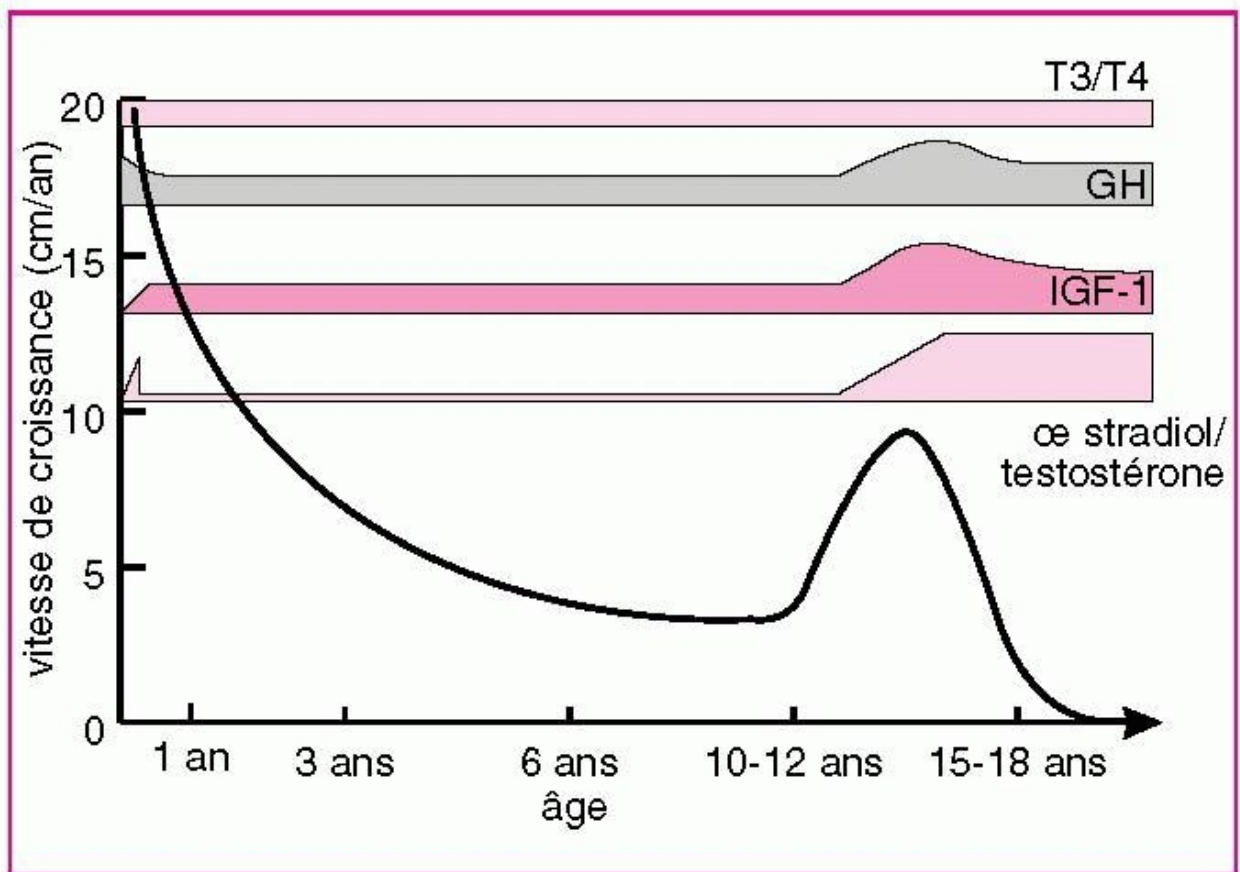


Figure 3.17 Productions hormonales et vitesse de croissance en fonction de l'âge.

Le développement du fœtus est extrêmement rapide et correspond à la période de croissance maximale dans la vie de l'individu. Bien que les hormones contrôlant la croissance chez l'adulte soient déjà présentes en abondance, elles ont peu d'effet sur la croissance fœtale. Celle-ci dépend essentiellement des facteurs de croissance locaux qui assurent le développement de chaque organe. Les signaux endocriniens jouent donc un rôle limité et non spécifique, en assurant surtout la disponibilité des substrats métaboliques, rôle qui n'est cependant pas négligeable car l'apport de ces substrats constitue l'un des facteurs limitants de la croissance fœtale. La croissance fœtale est avant tout corrélée à la taille du placenta qui conditionne les échanges materno-fœtaux, au débit sanguin utérin et à une contrainte mécanique représentée par la capacité utérine. L'insuline stimule la croissance fœtale, probablement par le biais de ses effets métaboliques, mais peut-être aussi en interférant avec les effets de l'IGF-1. Du fait de leur hyperinsulinisme secondaire, les nouveau-nés de mère diabétique présentent ainsi un poids élevé à la naissance. L'IGF-1 stimule également la croissance fœtale et peut-être aussi celle du placenta. Il est produit dans tous les tissus fœtaux, mais sa sécrétion n'est pas dépendante de l'hormone de croissance. Des hormones issues du placenta telles que le l'hormone lactogène placentaire, appartenant à la même famille que la GH et la prolactine, pourraient contrôler en partie la croissance fœtale, en stimulant la production d'IGF-2. En revanche, pour des raisons qui demeurent mal connues, le rôle de l'hormone de croissance semble inexistant, et les enfants dépourvus

de cette hormone ont une taille normale à la naissance. Le rôle des hormones thyroïdiennes durant la période fœtale n'est en revanche pas négligeable, mais le déficit ne s'accompagne pas de trouble majeur dans la mesure où, contrairement aux hormones peptidiques, les hormones thyroïdiennes maternelles peuvent traverser la barrière placentaire et compenser un déficit chez le fœtus.

Par la suite, la croissance repose sur la combinaison de trois phénomènes: 1) une croissance basale, indépendante des hormones et reflétant le seul potentiel de multiplication des cellules du squelette, que l'on pourrait assimiler à un prolongement de cette croissance fœtale; 2) une croissance stimulée par l'hormone de croissance et par les hormones thyroïdiennes; 3) une accélération de la croissance puis de la maturation osseuse sous l'influence des hormones sexuelles, responsable d'un gain de taille puis de l'arrêt de la croissance lors de la puberté.

La naissance marque donc un tournant majeur puisque la *croissance du nouveau-né* devient immédiatement dépendante de l'hormone de croissance. Soumise à cette nouvelle régulation, la croissance s'effectue de façon différente selon les segments osseux considérés. D'une façon générale, la sensibilité du tissu aux hormones contrôlant la croissance varie selon le segment considéré, chaque segment répondant ainsi de façon privilégiée à l'hormone à laquelle il est le plus sensible. Pour cette raison, la maturation des segments osseux s'effectue à une vitesse variable, ce qui permet de déterminer avec une assez grande précision l'âge osseux en étudiant la présence et la morphologie des cartilages de conjugaison sur les différents segments squelettiques.

Ainsi, le développement rapide des os de la face et du crâne chez le nourrisson dépend essentiellement des *hormones thyroïdiennes*. En revanche, la croissance des os longs dépend avant tout de *l'hormone de croissance et de la somatomédine C*, bien que la production de cette dernière soit réduite en période postnatale précocce. La vitesse de croissance diminue de façon rapide durant les *premières années de la vie* pour se stabiliser à un niveau bas (de l'ordre de 3 cm par an) entre trois ans et la puberté.

La *puberté* s'accompagne d'une accélération de la croissance, suivie de son arrêt définitif. L'action des hormones sexuelles est double puisqu'elles provoquent, dans un premier temps, une accélération de la croissance, puis une maturation rapide des cartilages de croissance conduisant à leur ossification. Les hormones sexuelles contribuent aussi à modifier les rapports de longueur de la partie supérieure du corps (le tronc) par rapport à sa partie inférieure (les membres inférieurs) en interrompant plus précocement la croissance de ces derniers. L'absence d'hormones sexuelles, chez le garçon comme chez la fille, conduit non seulement à une augmentation de taille due à une croissance prolongée, mais aussi à un aspect eunuchoïde caractérisé par un allongement excessif des membres inférieurs.

Mode d'action des hormones

Les signaux chimiques participant au processus de croissance sont non seulement des *hormones* (hormone de croissance ou GH, hormones

thyroïdiennes, hormones sexuelles), mais aussi des *facteurs de croissance* relayant l'action de ces hormones. Le plus important est la somatomédine C ou IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), produit en réponse à la GH non seulement par le foie (et il s'agit alors d'une hormone circulante), mais aussi localement, au sein même du tissu cible. Dans ce cas, son action locale l'apparente à un facteur de croissance doté d'effets paracrines. D'autres facteurs de croissance, agissant à brève distance et contrôlés par les hormones, participent d'ailleurs au processus de croissance, tels les peptides appartenant à la famille du FGF (*fibroblast growth factor*). Certaines hormones n'interviennent pas directement dans le processus de croissance mais peuvent en perturber le déroulement. Enfin, l'apport de *nutriments* est bien entendu nécessaire à une croissance harmonieuse. C'est pourquoi l'alimentation, mais aussi les hormones contrôlant le *métabolisme glucidique* ou le *métabolisme phosphocalcique* jouent un rôle fondamental dans le processus de croissance (Fig. 3.18).

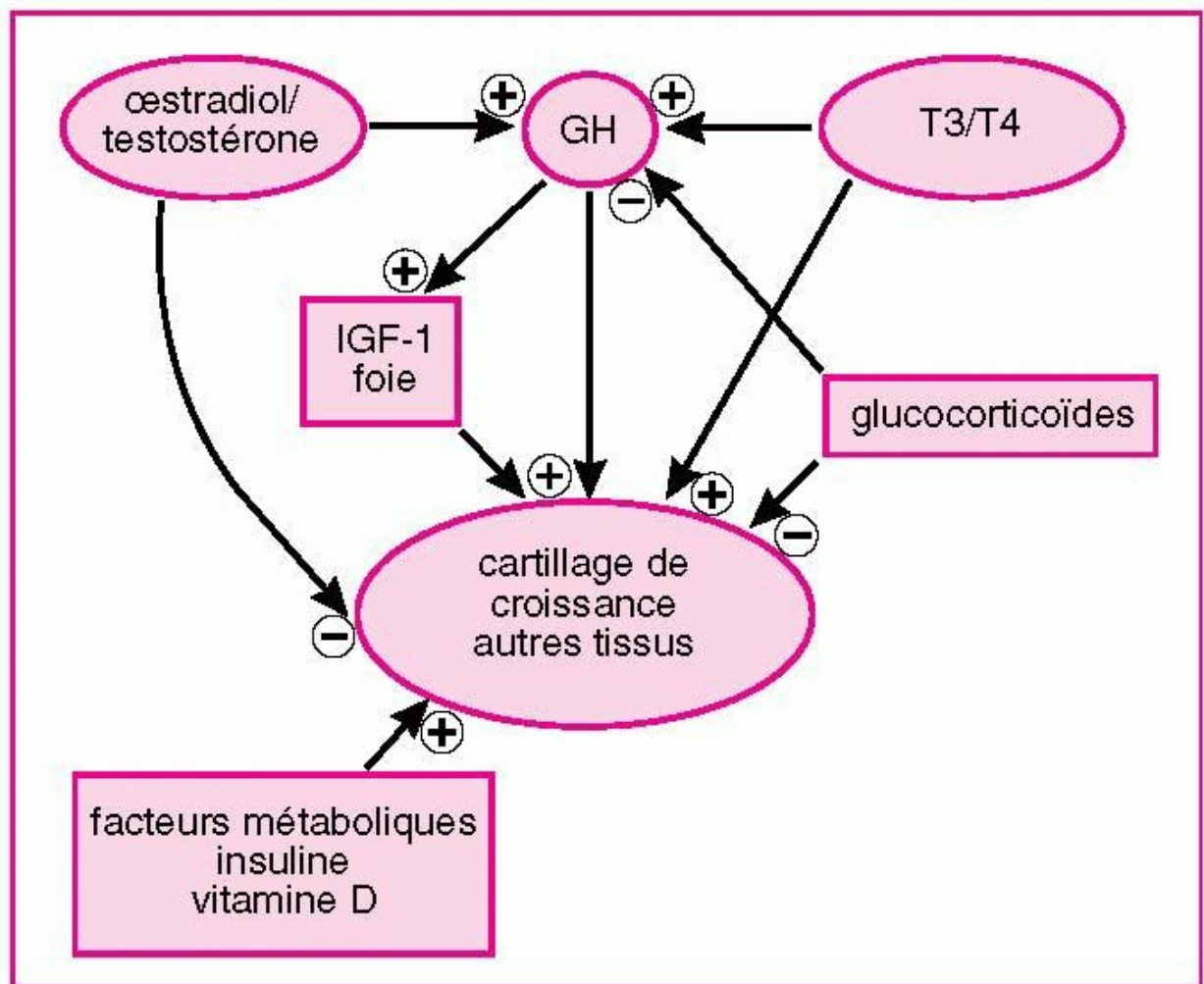


Figure 3.18 Rôle des facteurs endocriniens, des facteurs de croissance et des facteurs métaboliques dans le contrôle de la croissance staturale.

Hormone de croissance

L'hormone de croissance, ou GH, est libérée de façon pulsatile par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse. Ces cellules sont contrôlées par deux

neurohormones hypothalamiques, le GHRH qui stimule sa libération et la somatostatine (ou SRIF) qui la freine. Chez l'homme adulte, en dehors de pics occasionnels déclenchés par le stress ou les repas copieux, il existe habituellement un seul pic de sécrétion pendant le nyctémère, contemporain du premier épisode de sommeil lent profond. Chez la femme adulte, il existe volontiers quelques pics annexes en plus de ce pic principal situé en début de nuit. Chez l'enfant, la libération de l'hormone de croissance s'effectue sous forme de pics plus nombreux, de l'ordre de la dizaine, répartis sur l'ensemble du nyctémère mais avec une amplitude plus marquée durant le sommeil. La sécrétion cumulée de GH fait donc apparaître une nette prédominance nocturne. Pour cette raison, les perturbations profondes du sommeil de l'enfant peuvent s'accompagner d'un retard staturopondéral, qu'il s'agisse de perturbations liées aux conditions socio-affectives (nanisme psychosocial) ou à un syndrome d'apnées du sommeil.

L'hormone de croissance joue un rôle fondamental dans la croissance, dans la mesure où son déficit ou les anomalies portant sur son récepteur s'accompagnent d'un retard staturopondéral majeur, qui porte de façon homogène sur tous les segments osseux. Ce *nanisme hypophysaire* est décrit comme un nanisme harmonieux, par opposition au nanisme des achondroplasies, qualifié de dysharmonieux, qui porte uniquement sur les os longs des membres en respectant la croissance vertébrale et celle des os du crâne ou de la face. À l'inverse, la sécrétion excessive de cette hormone provoque un *gigantisme* si elle survient avant la soudure des cartilages de conjugaison ou une *acromégalie* si elle survient après. La stimulation de la croissance par la GH présente en effet la caractéristique d'être proportionnelle, affectant de façon homogène tous les segments osseux, mais intéressant aussi l'ensemble des tissus mous. Elle permet donc non seulement la croissance, mais définit également la morphologie générale du corps en orchestrant la croissance proportionnée de ses différents segments.

La GH possède tout d'abord des effets sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéides qui concourent à favoriser, de façon non spécifique, la croissance. Une partie des effets spécifiques de la GH sur la croissance s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs situés sur les cellules des cartilages de croissance. Elle assure ainsi la différenciation des chondroblastes et leur permet de répondre ultérieurement aux effets de la somatomédine C. Toujours au niveau des cartilages, elle induit la production locale de somatomédine C qui agit alors comme facteur de croissance paracrine. Toutefois, ces effets directs de l'hormone de croissance sont beaucoup moins importants que les effets indirects: la cible principale de l'action de la GH sur la croissance osseuse est le foie.

Somatomédine C (IGF-1)

L'hormone de croissance stimule en effet la production par le foie d'une hormone peptidique, la somatomédine C, de structure voisine de l'insuline, d'où son appellation d'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*). Ce peptide est en fait le médiateur essentiel des effets de la GH sur la croissance. Bien qu'il soit capable de se lier sur les récepteurs de l'insuline, l'IGF-1 possède son propre récepteur.

L'IGF-1 possède donc deux types d'effet: 1) une stimulation de la multiplication cellulaire des cellules cartilagineuses et de la synthèse des substrats spécifiques nécessaires à la croissance osseuse, effet médié par son récepteur spécifique; et 2) une action hypoglycémiante, effet médié par son interaction avec le récepteur de l'insuline. On peut à ce propos remarquer que l'hormone de croissance possède des effets métaboliques propres qui sont inverses puisqu'elle est, par elle-même, hyperglycémiante.

Comme nous l'avons signalé, une partie de l'IGF-1 est produit localement sous l'effet de la stimulation par la GH. Ainsi, l'injection localisée de GH dans une épiphyse osseuse stimule électivement la croissance de cette épiphyse, ce qui indique que l'induction locale d'IGF-1 peut suffire à stimuler la croissance, sans faire intervenir sa production hépatique.

Injecté à un animal hypophysectomisé ou à un animal transgénique déficient en GH, l'IGF-1 permet de reproduire certains des effets de la GH sur la croissance. Toutefois, son action se traduit alors plus par une prise de poids, indiquant la prolifération cellulaire et donc la croissance des tissus mous ou la croissance en épaisseur des os, que par un accroissement de taille. Inversement, en l'absence d'IGF, les effets de l'hormone de croissance sont très atténués. Effecteur principal de l'action de la GH sur la croissance, l'IGF-1 nécessite donc une action concomitante de la GH. Celle-ci agirait ainsi selon deux mécanismes conjoints: 1) en induisant la production par la foie et au niveau des tissus de l'IGF-1; et 2) en permettant aux cellules cibles de répondre à l'IGF-1.

Dans le temps, l'action de ces deux substances n'est probablement pas simultanée, les récepteurs de la GH étant exprimés au stade de préchondrocyte et au début de la différenciation des chondrocytes, tandis que les récepteurs de l'IGF-1 apparaissent au stade de prolifération des chondrocytes. L'action de ces deux substances s'effectuerait donc de façon séquentielle, la GH agissant sur la différenciation des précurseurs, en leur conférant un phénotype capable de répondre par une prolifération lors de l'exposition ultérieure à l'IGF-1. Lors de cette maturation induite par la GH, les chondrocytes acquièrent de surcroît la capacité de produire eux-mêmes l'IGF-1, qui va donc agir localement sur les chondrocytes environnants (action paracrine) ou même sur la cellule qui l'a produit (action autocrine) (Fig. 3.19).

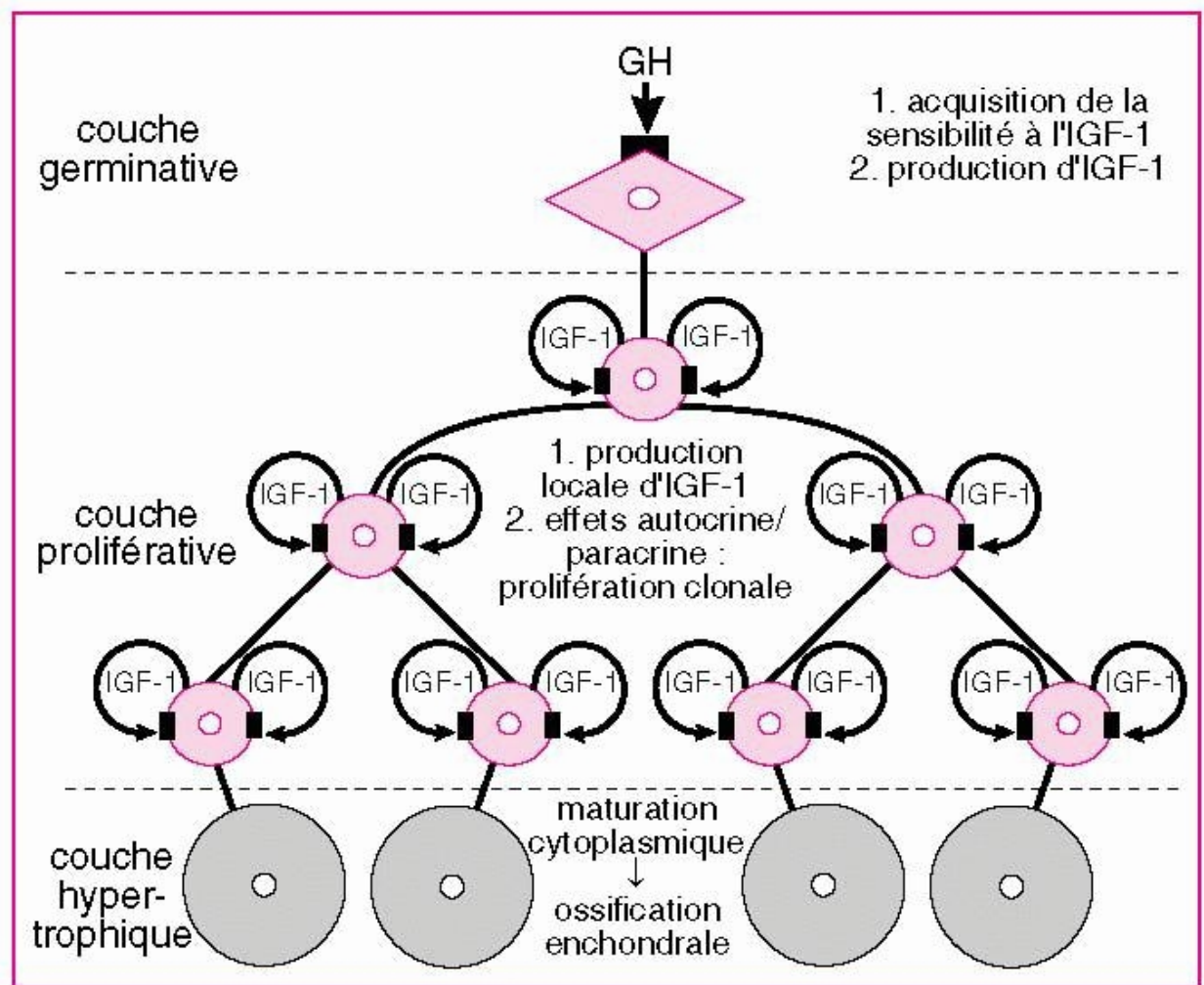


Figure 3.19 Action séquentielle de la GH et de l'IGF-1 lors de la maturation et de la prolifération des chondrocytes.

Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes (et singulièrement la triiodotyronine, T_3) exercent leurs effets sur la croissance dès la naissance. Certains segments y sont particulièrement sensibles, tels le squelette de la face et du crâne. Cependant la T_3 participe, de façon plus générale, au processus de formation de l'os et à la maturation des cartilages. L'insuffisance thyroïdienne s'accompagne ainsi d'un gros retard de maturation squelettique et donc de l'âge osseux, perturbations qui se réparent après un traitement substitutif. Enfin, les hormones thyroïdiennes interviennent aussi dans la croissance en stimulant la production de GH.

Hormones sexuelles

Après un pic de sécrétion postnatal correspondant à la période de différenciation sexuelle du cerveau, le taux des hormones sexuelles demeure très faible jusqu'à la puberté. Il s'accroît alors progressivement, et détermine l'acquisition des caractères sexuels secondaires tout en modifiant le profil de croissance.

Tout d'abord, l'œstradiol chez la fille et la testostérone chez le garçon stimulent

la croissance en interagissant avec l'axe somatotrope: les hormones sexuelles *stimulent en effet la production d'hormone de croissance*. Ceci provoque une accélération de la croissance, qui peut alors atteindre 10 centimètres par an, voire plus. Cette action peut également dépendre d'une action directe sur le cartilage de croissance.

Toutefois, la principale action des hormones sexuelles sur le cartilage de conjugaison concerne sa maturation. En accélérant cette maturation, les hormones sexuelles conduisent à l'ossification complète de cette structure et donc à la *disparition du cartilage de croissance*. Il en résulte un arrêt définitif de la croissance, arrêt qui s'effectue à des âges différents en fonction du segment squelettique considéré. Ainsi, la croissance des membres inférieurs s'interrompt plus précocement que celle du tronc, et la croissance des clavicules est la dernière à s'interrompre. L'hypogonadisme s'accompagne donc d'une croissance retardée mais prolongée, avec une stature finale élevée et un allongement relatif des membres inférieurs.

L'action des hormones sexuelles s'effectue de façon *biphasique* du fait de l'accroissement progressif des taux hormonaux. En début de puberté, les taux faibles stimulent la croissance sans induire de maturation trop précoce des cartilages de conjugaison. En fin de puberté, les taux plus élevés conduisent à l'ossification de ces derniers et mettent fin à la croissance staturale.

Glucocorticoïdes

Hormis leurs effets métaboliques, les glucocorticoïdes n'interviennent normalement pas dans le processus de croissance osseuse. Mais une élévation durable du taux de cortisol freine la production d'hormone de croissance et diminue la réponse du cartilage aux hormones. Pour cette raison, l'excès d'hormone endogène (hypercorticisme) ou exogène (traitement corticoïde) chez l'enfant entraîne un retard de croissance.

Insuline

Auparavant considérée comme un facteur de croissance, avant la découverte de l'IGF-1, l'insuline n'est pas dépourvue d'effets sur la croissance. Ainsi, les enfants diabétiques présentent un retard de croissance, corrigé par l'insulinothérapie et la normalisation de la glycémie. Les effets de l'insuline sur la croissance sont d'ordre purement métabolique, l'insuline permettant la mise à disposition des substrats métaboliques nécessaires au processus de croissance. Si l'IGF-1 peut activer le récepteur de l'insuline, la réciproque n'est pas vraie en conditions physiologiques.

Vitamine D et parathormone

Enfin, l'équilibre du métabolisme phosphocalcique est lui aussi nécessaire à la croissance staturale. Le déficit en cholécalciférol (ou vitamine D, à la fois hormone et vitamine) par carence alimentaire ou par défaut d'exposition solaire (sa synthèse s'effectuant au niveau de la peau sous l'influence des ultraviolets) conduit à un trouble de croissance défini comme le rachitisme. La carence, surtout chez le nourrisson dont la croissance est très rapide, provoque des lésions du cartilage de croissance et donc le ralentissement de celle-ci. En

revanche, la parathormone n'intervient que faiblement dans la croissance osseuse chez l'enfant, son rôle principal étant de contrôler le remodelage et le renouvellement osseux permanent chez l'adulte.

Passée la période fœtale, la croissance osseuse est avant tout sous la dépendance de l'hormone de croissance (GH). L'action de la GH s'effectue en grande partie de façon indirecte, par l'intermédiaire de *l'insulin-like growth factor-1* (IGF-1, ou somatomédine C). L'IGF-1 est produit par le foie et par le cartilage de croissance sous l'effet de la GH. Cependant, l'action de l'IGF-1 sur le cartilage de croissance nécessite l'action directe et préalable de la GH sur ce cartilage, afin de le rendre sensible à l'IGF-1. Les hormones thyroïdiennes participent également au contrôle endocrinien de la croissance, avec en particulier une action sur le squelette craniofacial et des effets sur la production de GH. Les hormones sexuelles jouent un rôle fondamental à la puberté car elles accélèrent d'abord la croissance en stimulant la production de GH, puis l'arrêtent définitivement en entraînant l'ossification des cartilages de croissance. Enfin, la croissance peut être bloquée par l'excès de glucocorticoïdes et nécessite des facteurs métaboliques sous la dépendance de l'insuline et de la vitamine D.

Retour au début

Lectures conseillées

Arnold AP, Gorski RA. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Ann Rev Neurosci*, 1984;7:413-442.

Baum MJ. Neuroendocrinology of sexual behavior in the male. In: *Behavioral Neuroendocrinology* (Becker JB, Breedlove SM, Crews D eds). MIT Press, 1992:97-130.

Brown RE. An introduction to neuroendocrinology. Cambridge University Press, 1994.

Carter CS. Neuroendocrinology of sexual behavior in the female. In: *Behavioral Neuroendocrinology* (Becker JB, Breedlove SM, Crews D eds). MIT Press, 1992:71-95.

Dantzer R. L'illusion psychosomatique. Paris, Odile Jacob, 1989.

Demotes-Mainard J, Vernier P, Vincent JD. Hormonal control of neural function in the adult brain. *Curr Opin Neurobiol*, 1993;3:989-996.

Insel TR. Oxytocin - a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinol*, 1992;17:3-35.

Kelley D. B. Sexually dimorphic behaviors. *Ann Rev Neurosci*, 1988;11:225-251.

Sapolsky R. Neuroendocrinology of the stress response. In: *Behavioral Neuroendocrinology* (Becker JB, Breedlove SM, Crews D eds). MIT Press, 1992:287-324.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*, 2000;404:661-671.

Vincent JD. Biologie des passions. Paris, Odile Jacob, 1986.

Questions

NA

1. L'ocytocine participe, en tant que neurohormone ou en tant que neurotransmetteur, aux processus suivants:

- [A] à la réponse neuroendocrinienne au stress
- [B] à la régulation de la volémie
- [C] au comportement maternel
- [D] aux remaniements de la glande mammaire durant la grossesse
- [E] au réflexe d'éjection du lait
- [F] au comportement sexuel féminin
- [G] aux contractions utérines durant l'accouchement
- [H] à la régulation de la température centrale

Afficher la réponse

1: C, E, F, G

2. Les neurones vasopressinergiques magnocellulaires libèrent la vasopressine:

- [A] au niveau de l'éminence médiane
- [B] au cours de bouffées phasiques de potentiels d'action
- [C] en réponse au facteur atrial natriurétique
- [D] lors d'un accroissement de la volémie
- [E] en même temps que le CRH
- [F] lors d'élévation de la pression artérielle
- [G] lors d'une élévation de la pression osmotique du plasma
- [H] en même temps que la neurophysine II

Afficher la réponse

2: B, G, H

3. Le point de consigne du thermostat peut être modifié par:

- [A] l'abaissement de la température centrale
- [B] l'effort musculaire
- [C] la progestérone
- [D] l'horloge suprachiasmatique
- [E] l'acclimatation au froid

[F] l'interleukine-1

[G] la vasopressine

[H] les thermorécepteurs cutanés

Afficher la réponse

3: C, D, F, G

4. Lorsque survient un état de désynchronisation interne, quels paramètres conservent une relation de phase fixe avec les variations circadiennes de la température?

[A] le rythme circadien de la sécrétion de cortisol

[B] le rythme circadien de la sécrétion de l'hormone de croissance

[C] le rythme veille/sommeil

[D] la survenue du sommeil paradoxal

[E] le rythme circadien de la sécrétion d'ACTH

[F] les horaires de repas

[G] l'activité du sujet

Afficher la réponse

4: A, D, E

5. La production de mélatonine:

[A] est assurée par l'hypophyse

[B] dérive du métabolisme de la sérotonine

[C] est déclenchée par le sommeil

[D] est contrôlée par le noyau suprachiasmatique

[E] est contrôlée par des fibres sympathiques

[F] fait l'objet d'une régulation portant sur la transcription de la N-acétyl-transférase

[G] s'effectue durant la période d'éclairement

[H] assure le contrôle des rythmes saisonniers

Afficher la réponse

5: B, D, E, F, H

6. Parmi les substances intervenant dans le contrôle du comportement alimentaire:

- [A] la cholécystokinine est un signal de satiété
- [B] la sérotonine stimule l'appétit pour les glucides
- [C] la lésion des neurones dopaminergiques provoque une aphagie
- [D] la noradrénaline renforce l'appétit
- [E] les récepteurs β_3 adrénergiques favorisent la lipolyse au niveau périphérique
- [F] le NPY est un peptide orexigène produit par les neurones du noyau paraventriculaire
- [G] la leptine est produite par les adipocytes
- [H] la leptine stimule l'appétit pour les lipides

Afficher la réponse

6: A, C, D, E, G

7. La différenciation sexuelle du système nerveux:

- [A] s'effectue au début de la puberté
- [B] dépend de la concentration d'œstradiol dans le sang
- [C] dépend de la présence de récepteurs aux œstrogènes dans le système nerveux
- [D] influe sur la dimension du noyau hypothalamique ventromédian
- [E] affecte la survie de neurones situés dans l'aire préoptique
- [F] est un phénomène réversible qui peut être modifié par des traitements hormonaux chez l'adulte
- [G] modifie le contrôle de l'axe gonadotrope
- [H] n'intervient pas dans le déterminisme du comportement sexuel

Afficher la réponse

7: C, E, G

8. Le stress s'accompagne:

- [A] d'une sécrétion de mélatonine
- [B] d'une libération de vasopressine au niveau de l'éminence médiane
- [C] d'une libération de CRH par la post-hypophyse
- [D] d'une libération d'ACTH dans le système porte hypophysaire
- [E] d'une sécrétion de minéralocorticoïdes
- [F] de l'activation des récepteurs aux glucocorticoïdes de type I, mais pas de

type II

[G] d'effets immunosuppresseurs des glucocorticoïdes

[H] mais pas d'effet sur le système nerveux car le cortisol ne franchit pas la barrière hématoencéphalique

Afficher la réponse

8: B, G

9. La sensation de soif:

[A] peut être déclenchée par une hémorragie

[B] dépend de l'osmolarité, mais pas de la volémie

[C] peut être abolie par une lésion des neurones dopaminergiques

[D] peut être abolie par une lésion de l'hypothalamus latéral

[E] peut être supprimée par la cholécystokinine

[F] peut être déclenchée par l'injection périphérique d'angiotensine II

[G] peut être déclenchée par l'application d'angiotensine II dans l'aire préoptique

[H] s'interrompt dès l'apport d'une quantité suffisante de boisson, avant même son absorption intestinale

Afficher la réponse

9: A, C, D, F, G, H

10. Parmi les facteurs intervenant dans le contrôle de la croissance osseuse:

[A] les glucocorticoïdes accélèrent la croissance

[B] les hormones sexuelles agissent en bloquant la production d'hormone de croissance

[C] les hormones sexuelles agissent en accélérant la maturation du cartilage de croissance

[D] l'hormone de croissance stimule la croissance du fœtus

[E] la production d'IGF-1 dépend de l'hormone de croissance

[F] l'action de l'IGF-1 sur la croissance des os longs est indépendante de la présence ou de l'absence d'hormone de croissance

[G] l'IGF-1 est produit uniquement au niveau du cartilage de croissance

[H] l'insuline stimule la croissance fœtale

Afficher la réponse

10: C, E, H

Réponses

NA

1: C, E, F, G

2: B, G, H

3: C, D, F, G

4: A, D, E

5: B, D, E, F, H

6: A, C, D, E, G

7: C, E, G

8: B, G

9: A, C, D, F, G, H

10: C, E, H

QCM réalisées par Jacques Demotes-Mainard.

Chapitre 4 Cœur

Bernard Swynghedauw

François Carré

INTRODUCTION

Il est bien évident que la fonction du cœur n'est pas seulement de fabriquer de l'acide ribonucléique (ARN) messager (ARNm) mais aussi d'assurer l'éjection systolique, le remplissage diastolique et bien entendu de battre avec régularité. Cette boutade souligne à dessein le fait que, malgré la mode, la physiologie cardiaque restera toujours une physiologie d'organe aux applications cliniques quotidiennes et que point n'est besoin de mettre en évidence, sur des cultures de cardiocytes embryonnaires, un schéma biologique sophistiqué, mettant en jeu si possible quelque oncogène encore mal connu, et expliquant le pourquoi de la croissance des myocytes, si ce schéma ne fonctionne pas *in vivo* et ne rend finalement pas compte, par exemple, de la cardiopathie hypertensive.

Il n'en reste pas moins qu'en 2000, il est absolument impossible de faire abstraction des fantastiques progrès de la biologie, de la biologie moléculaire et de la génétique au nom de la sacro-sainte physiologie intégrée. Il est maintenant indispensable d'intégrer précisément dans la physiologie ces avancées majeures. Contrairement à une opinion répandue, cette manière de procéder facilite l'enseignement plutôt qu'elle ne le complique, et il est par exemple plus facile d'expliquer les bases de l'ECG en même temps que les courants ioniques et que la structure des canaux ioniques, que de séparer dans le temps et dans l'espace ces différentes données. On s'efforcera d'illustrer cette manière de voir, et d'aller, ici, comme on le fait depuis des années dans le diplôme d'études approfondies (DEA) «Physiologie et biologie de la circulation», de la molécule à l'organe.

[Retour au début](#)

RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

Rappels anatomiques

Myocarde

Le cœur est anatomiquement situé dans la cavité thoracique entre les deux poumons dans un espace appelé médiastin. Il y est suspendu par un pédicule formé de l'aorte, de l'artère pulmonaire, des quatre veines pulmonaires, des deux veines caves et des nerfs sympathiques et parasympathiques. L'orientation générale de l'organe chez l'homme et chez la plupart des mammifères est en bas et à gauche. L'axe anatomique du cœur est généralement peu mobile avec les battements, mais chez certaines espèces comme le lapin, cette mobilité peut être importante. Le poids du cœur est proportionnel au poids du corps, mais cette relation n'est pas parfaitement linéaire; le rapport poids du cœur/poids du corps varie d'une espèce à l'autre en fonction de l'activité de l'espèce considérée (il est plus élevé chez le lièvre que chez le lapin par exemple). Le poids du cœur humain adulte normal est de 250 g, il est d'environ

5 g chez un lapin de 2,5 kg, 0,25 g chez un rat de 300 g et 0,090 g chez une souris de 20 g.

Le cœur est composé de deux parties fonctionnellement et anatomiquement distinctes, le cœur *droit* et le cœur *gauche* (Fig. 4.1). Chacune de ces deux parties est elle-même subdivisée en *oreillette* et *ventricule*. Les deux parties du cœur fonctionnent de façon synchrone. L'épaisseur de la paroi qui forme chacune des cavités est proportionnelle à l'activité mécanique de la paroi: les oreillettes sont plus minces que les ventricules, et le ventricule droit qui travaille contre des résistances plus faibles est plus mince que le ventricule gauche; chez tous les mammifères, ces différences sont réversibles, le ventricule droit pouvant par exemple s'épaissir s'il doit éjecter en partie contre les résistances périphériques, comme cela est le cas dans certaines cardiopathies congénitales. Fait important, ces différences quantitatives sont aussi associées à des différences qualitatives, on le verra plus loin.

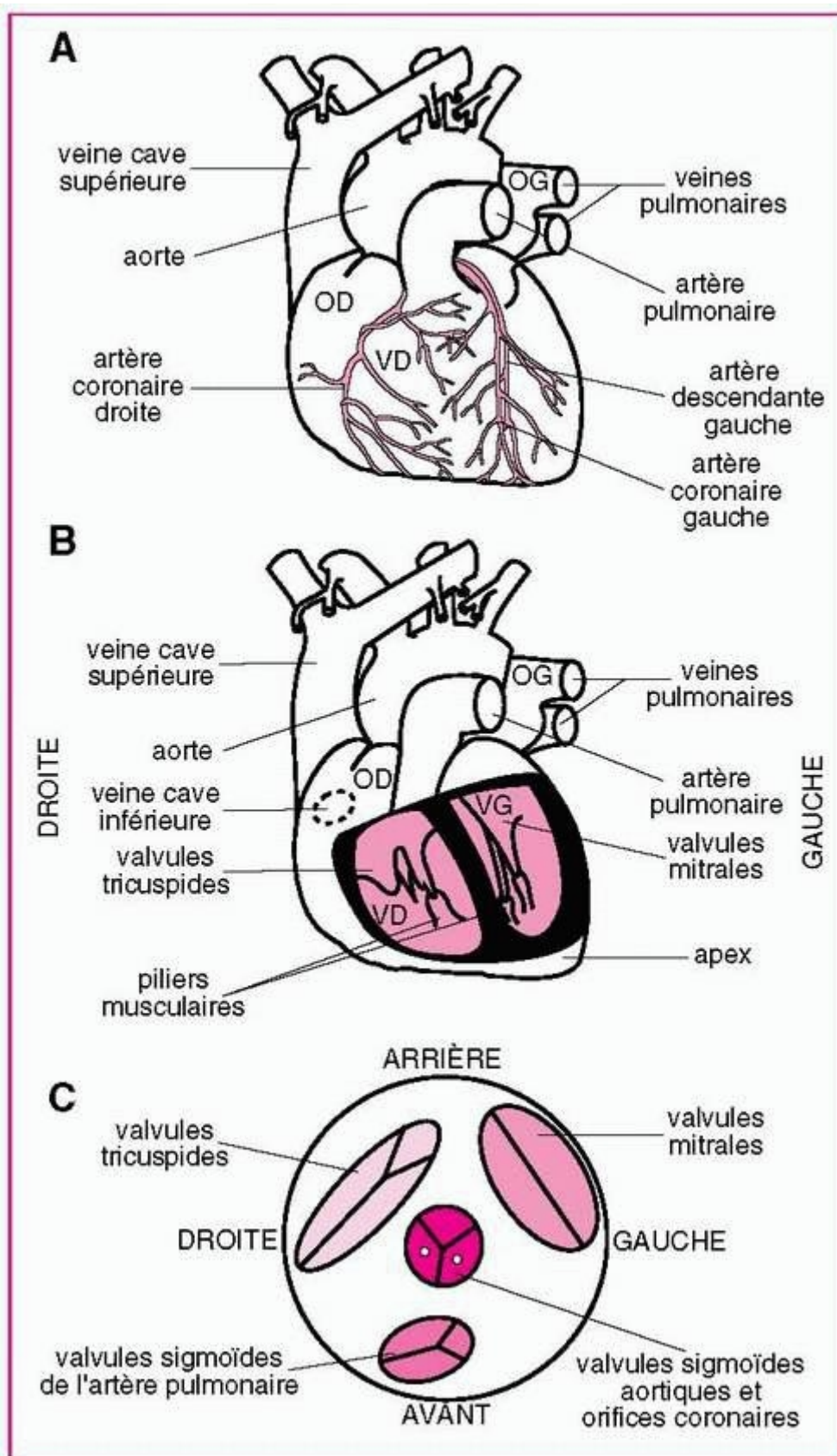


Figure 4.1 Anatomie du cœur humain adulte. OG, OD: oreillettes gauche et droite. VG, VD: ventricules gauche et droit.

A. face antérieure du cœur tel qu'il est dans la cage thoracique. L'aorte a été

coupée en deux fragments pour montrer la crosse aortique. On peut voir les deux artères coronaires, qui naissent toutes deux de l'orifice aortique. La coronaire droite irrigue rapidement la face postérieure du cœur alors que la coronaire gauche se divise rapidement en deux branches: la circonflexe et l'artère descendante antérieure;

B. face antérieure vue en coupe: le cœur a ici été ouvert devant sa ligne médiane de façon à voir les cavités, les valves auriculoventriculaires et l'épaisseur de la paroi (en hachuré). Les trois valves tricuspides (interne, externe et inférieure) et les deux valves mitrales (antérieure et postérieure) sont reliées à la paroi ventriculaire par des piliers musculaires qui en commandent l'ouverture. Sur cette coupe, on voit en perspective l'aorte qui quitte le VG, mais non l'artère pulmonaire qui a été enlevée. Les deux oreillettes n'ont pas été ouvertes. La veine cave inférieure est implantée sur la face postérieure de l'oreillette droite;

C. vue de dessus. Les oreillettes ont été enlevées ce qui fait apparaître la face supérieure des deux ventricules, valves intactes. On revoit ici les deux orifices auriculoventriculaires, mais aussi l'orifice aortique avec ses trois valves en nid de pigeon, convexité tournée vers l'intérieur de la cavité ventriculaire gauche. Les deux artères coronaires naissent dans les concavités de deux des valves sigmoïdes aortiques. L'orifice de l'artère pulmonaire possède également trois valves en nid de pigeon. Le faisceau de His passe entre les orifices des deux valves auriculoventriculaires et celui de l'aorte.

D'après B. Swynghedauw, Le cœur, Dossiers documentaires, Inserm, Paris, Nathan, 1995 .

La circulation sanguine a un sens et va du cœur gauche au cœur droit; il existe entre les différentes parties de la circulation un système de valves qui empêche le sang de refluer là d'où il vient. Les oreillettes et les ventricules sont séparés les uns des autres par des valves qui s'ouvrent vers la cavité ventriculaire et empêchent le reflux dans les oreillettes. Ces valves sont fibreuses, non musculaires, mais sont rattachées à des piliers musculaires qui en assurent l'ouverture synchrone. Les valves des orifices pulmonaire et aortique sont en «nid de pigeon» et empêchent le reflux du sang artériel dans les ventricules.

Le cœur est un organe comme les autres. Il possède comme tous les autres organes des artères et des veines dites coronaires. Les artères coronaires sont les premières de l'arbre vasculaire artériel, et les veines, les dernières du système veineux. Les artères coronaires prennent naissance dans le creux des valves sigmoïdes aortiques antérieures, circulent à la surface du myocarde et plongent dans l'épaisseur du muscle qui est donc irrigué de l'extérieur vers l'intérieur. L'artère coronaire droite se distribue essentiellement dans le ventricule droit et sur la face postérieure du cœur, la coronaire gauche donne rapidement une interventriculaire antérieure qui assure la vascularisation de la majorité du myocarde. Les veines coronaires sont collectées dans une sorte de vaste poche veineuse appelée sinus coronaire, qui s'ouvre dans l'oreillette droite.

À la coupe, le muscle ventriculaire comprend trois parties: l'endocarde, tapissé par un endothélium analogue à l'endothélium vasculaire et qui joue un rôle fonctionnel important, une portion médiane et une portion superficielle,

l'épicaarde, recouverte d'un sac étanche, le *péricarde*, fait de tissu conjonctif. Les cavités ventriculaires proprement dites sont faites d'anfractuosités complexes qui forment un réseau musculaire trabéculaire. Les cavités des oreillettes sont sillonnées de fins muscles pectinés. Le myocarde ventriculaire est formé de travées fibreuses en spirales, ou en «corde de montagne», orientées selon un axe dirigé en bas et à gauche. Cet axe est le véritable axe de force du cœur, il dépend de la fonction mécanique. Cette orientation disparaît et ces travées s'horizontalisent si le cœur continue à battre sans travailler, comme cela peut être le cas dans certaines greffes réalisées expérimentalement (cœur isolé perfusé par voie coronaire et greffé sur les vaisseaux abdominaux).

Innervation cardiaque et tissu de conduction

Le cœur ne possède ni innervation motrice, ni innervation sensitive, mais il possède une innervation *sympathique et vagale*. Son activité rythmique est *automatique* (un cœur isolé de l'organisme et convenablement perfusé continue à battre), elle est assurée par un système électrique particulier, le tissu de conduction.

Ce tissu possède un centre d'automatisme, le *nœud sinusal*, qui envoie spontanément sans influence extérieure une impulsion électrique; celle-ci se propage à tout l'organe par des voies privilégiées dont la conduction est facilitée.

Nœud sinusal et tissu de conduction (Fig. 4.2) : le nœud sinusal d'où part l'impulsion électrique a une forme de virgule qui fait légèrement saillie sur le pourtour intracavitaire de la veine cave supérieure. Le nœud auriculoventriculaire d'Aschoff-Tawara est à la jonction de l'oreillette droite et du septum proche des valves auriculoventriculaires; il se prolonge par le faisceau de His dans l'épaisseur du septum, lequel se divise en deux branches, une pour chacun des deux ventricules.

Les systèmes sympathique et parasympathique (Fig. 4.3) permettent au myocarde de s'adapter aux influences extérieures. Ils sont tous deux construits de la même manière avec un étage central, un étage préganglionnaire, un étage postganglionnaire et un étage périphérique.

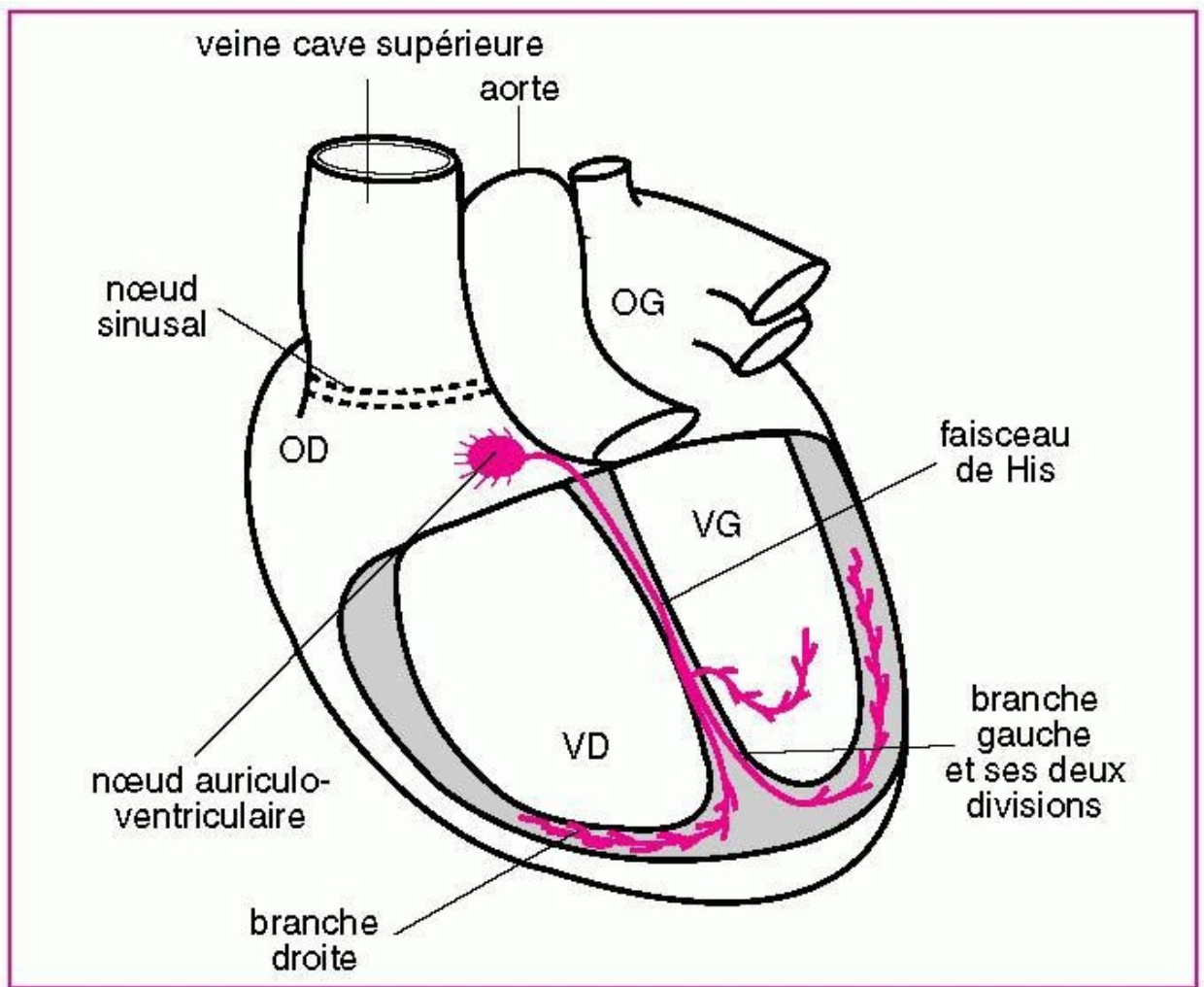


Figure 4.2 Tissue de conduction. L'influx électrique naît dans le pacemaker situé dans le noeud sinusal autour de la veine cave supérieure et diffuse dans les oreillettes pour se concentrer dans le noeud auriculoventriculaire. Il se propage ensuite dans le faisceau de His et ses branches afin de diffuser dans tout le myocarde ventriculaire. D'après B. Swynghedauw, *Le Cœur*, op. cit., 1995 .

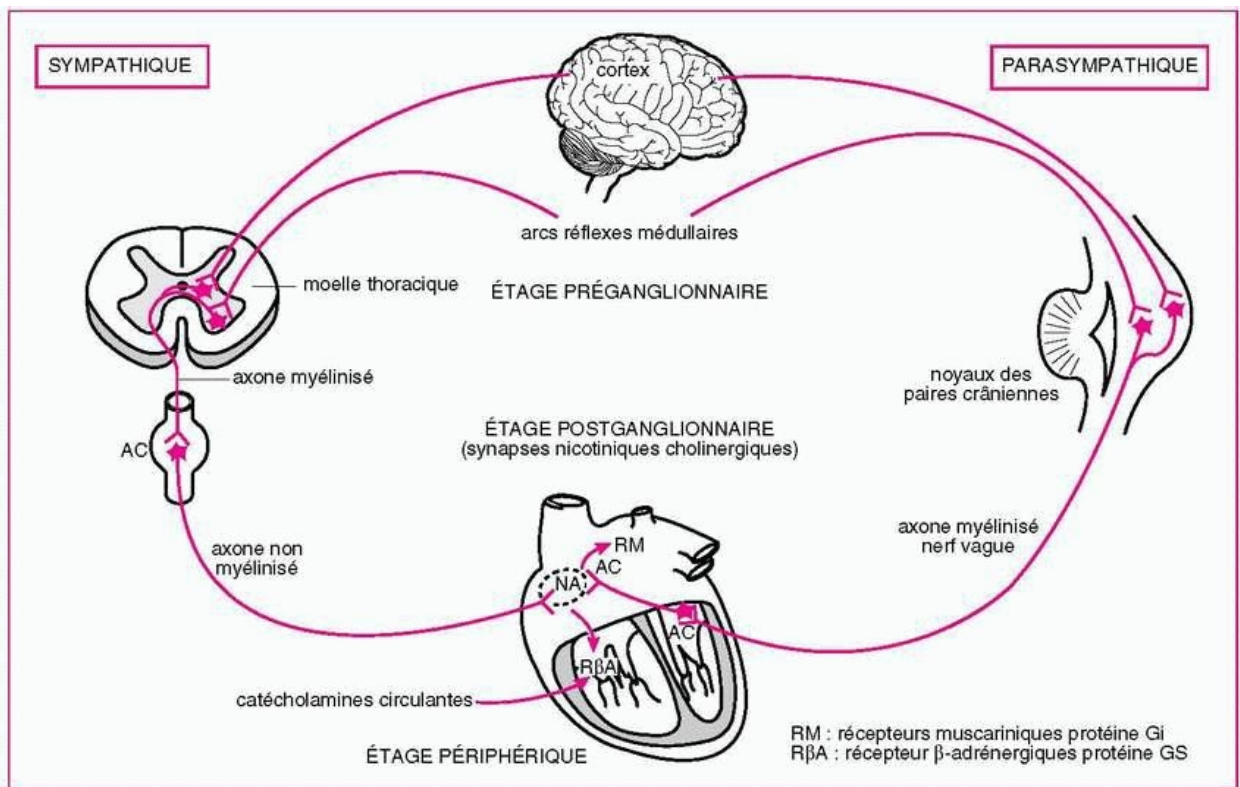


Figure 4.3 Système nerveux autonome cardiaque. Les systèmes sympathique et parasympathique comprennent chacun un étage central, un étage préganglionnaire, un étage postganglionnaire et un étage périphérique, mais les différences anatomiques et biologiques entre les systèmes à chacun des étages sont nombreuses. AC: acétylcholine. NA: noradrénaline. D'après B. Swynghedauw, *Le Cœur*, op. cit., 1995 .

- les connections avec l'étage central se font dans le tractus solitaire et les noyaux paraventriculaires avec le cortex (c'est par ce biais qu'ils reçoivent les informations de nature émotionnelle par exemple) et avec les arcs réflexes médullaires, comme le baroréflexe;
- à l'étage préganglionnaire le neurotransmetteur est le même dans les deux systèmes: c'est l'acétylcholine qui agit, à cet étage, sur les récepteurs nicotiques. Les fibres nerveuses préganglionnaires sont blanches et myélinisées dans les deux systèmes. L'étage préganglionnaire du système sympathique cardiaque est situé dans la moelle thoracique, celui du parasympathique est constitué par le noyau du nerf vague (IX^e paire crânienne) dans le bulbe rachidien, là où se trouvent les noyaux des paires crâniennes;
- pour le sympathique, le niveau postganglionnaire débute dans un ganglion cervical inférieur de la chaîne paravertébrale (ou chaîne sympathique), le ganglion stellaire. Pour le parasympathique, le niveau postganglionnaire débute dans l'organe cible, c'est-à-dire dans le myocarde lui-même;
- au niveau périphérique, le mode de transduction est différent pour les deux systèmes. Pour le sympathique, le transmetteur est la noradrénaline qui agit sur un récepteur spécifique, le récepteur β-adrénérquique. Pour le parasympathique, le transmetteur est l'acétylcholine qui agit sur un récepteur

muscarinique.

La distribution de ces innervations n'est pas la même à droite et à gauche: la stimulation de la branche droite du vague ralentit le cœur par action sur le nœud sinusal, celle du vague gauche agit plus sur la conduction auriculoventriculaire (AV); la stimulation du ganglion stellaire droit accélère le cœur, celle du ganglion gauche raccourcit la conduction auriculoventriculaire.

L'activité chrono et du myocarde est enfin régulée par les catécholamines plasmatiques, la glande médullosurrénale qui les produit étant elle-même un gros ganglion sympathique (voir Chapitre 9).

Rappels histologiques et ultrastructuraux

Le myocarde comprend environ 50% de cellules musculaires ou myocytes, et 50% de cellules non musculaires constituées par les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires. Néanmoins les myocytes qui sont de très grosses cellules rectangulaires occupent 80% du volume cellulaire.

Le tissu cardiaque, ou myocarde, fait partie, avec le muscle squelettique, des muscles striés, c'est-à-dire des muscles qui apparaissent organisés, striés à la coupe en histologie, par opposition aux muscles lisses, comme ceux de la paroi artérielle ou du tube digestif, dont l'organisation est moins évidente et qui à faible grossissement, apparaissent lisses. Cette distinction entre muscles lisses et striés est ancienne, basée sur des critères très grossiers; elle correspond en fait à de très importantes différences structurales génétiques et immunologiques. Le cœur est un muscle strié particulier puisqu'il est sphérique et que sa charge, on le verra, est une impédance caractéristique. Un autre point de différence, majeur sur le plan fonctionnel, est que le cœur se contracte en permanence, alors que la contraction du muscle squelettique, mis à part celle du diaphragme, est intermittente. Au microscope, même électronique, les deux muscles sont presque identiques.

Myocyte

Le myocyte cardiaque (Fig. 4.4) est un rectangle qui mesure environ $100 \times 20 \mu\text{m}$; en volume c'est une boîte d'allumettes d'environ $11\,000 \mu\text{m}^3$, ces dimensions pouvant varier selon les espèces animales et dans l'hypertrophie cardiaque. Ces dimensions sont les dimensions apparentes mesurées au curvimètre; les vraies dimensions sont différentes car la membrane réalise de très nombreuses invaginations et replis, pas tous visibles. La vraie surface membranaire est fournie par des techniques électrophysiologiques en mesurant la capacitance membranaire, la vraie surface faisant ainsi plus du double de la surface apparente.

La membrane externe du myocyte est entourée elle-même par une membrane basale extracellulaire, ou glycocalyx, de nature glycoprotéique, de 40 à 50 nm d'épaisseur, constituée d'un lacis de fines fibrilles et qui joue un rôle important dans les échanges ioniques. Sur le grand côté du rectangle la membrane forme, en regard des lignes Z du sarcomère, des invaginations en doigt de gant, les tubules T, qui rapprochent l'extérieur de la cellule de l'intérieur et facilitent les

échanges ioniques. Ces invaginations peuvent même atteindre la membrane nucléaire. Sur les petits côtés du rectangle, la membrane forme des sinuosités régulières; c'est le disque intercalaire. L'espace compris entre deux cellules est ici constant (12 à 20 nm) et il comprend: (1) les nexus (également appelés *gap junction*), véritable soudure entre les membranes de deux cellules opposées. C'est à ce niveau que se trouvent les connexons, faits de connexine, qui sont des canaux permettant aux cellules d'échanger des courants ioniques; (2) les desmosomes (ou *macula adherens*), petits segments semi-circulaires sur lesquelles il n'y a pas d'insertion de sarcomère, et (3) le disque proprement dit, ou *fascia adherens*, sur lequel s'insèrent les sarcomères.

Le réticulum sarcoplasmique (RS) est un réseau de tubes étanches et flexueux qui entourent les myofibrilles. Ces tubes sont dilatés à leur extrémité terminale en citernes, qui sont en contact avec les tubules T (mais ne communiquent pas avec eux); ce sont les triades. Le réticulum sarcoplasmique est un lieu de stockage intracellulaire du calcium. Le contenu du myocyte en réticulum sarcoplasmique varie beaucoup d'une espèce animale à l'autre.

Le cytoplasme est rempli de nombreuses granulations, les ribosomes et le glycogène. Dans le cytoplasme des oreillettes se trouvent des granulations de nature sécrétoire contenant le facteur atrial natriurétique. On y trouve également des réseaux dont le plus important est celui formé par les microtubules, d'origine nucléaire, système transporteur d'informations dans la cellule. L'essentiel du cytoplasme est composé de myofibrilles. Les myofibrilles proprement dites sont faites de sarcomères mis bout à bout (qui seront décrits plus loin). Les mitochondries s'intercalent entre les myofibrilles avec lesquelles elles sont en contact étroit. Elles ont un peu une forme de cocon et possèdent deux membranes. Les mitochondries représentent 30% du volume cellulaire.

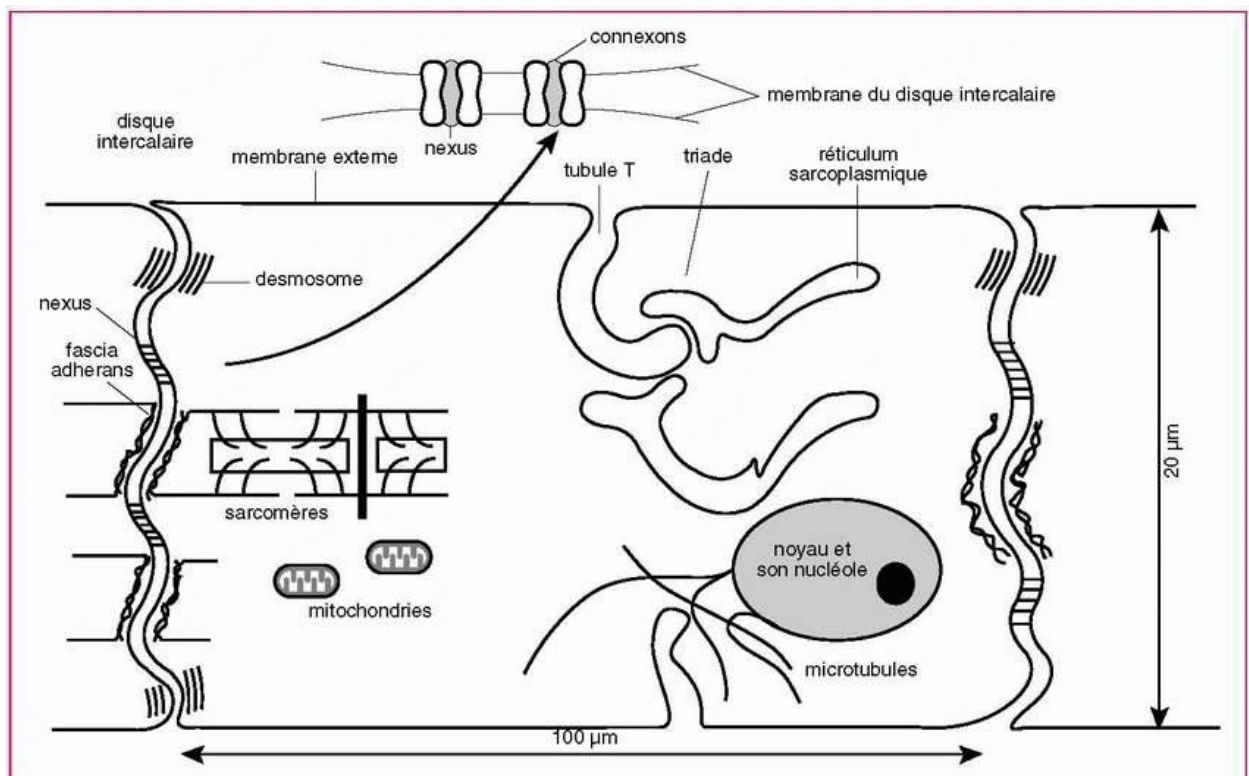


Figure 4.4 Myocyte cardiaque de rat adulte. Le schéma n'est pas à l'échelle. On a représenté en encart et en le grossissant, le nexus. D'après B. Swynghedauw, *Le Cœur*, op. cit.

Le noyau (5% du volume) contient la chromatine dans laquelle se trouve les facteurs qui contrôlent la transcription et l'ADN, support du code génétique. Il contient un ou deux nucléoles. Le nombre et l'aspect du noyau varient selon l'espèce animale.

Matrice extracellulaire

Elle est essentiellement composée par le collagène. Le myocarde contient normalement un riche réseau de collagène, plus dense dans les oreillettes et le ventricule droit que dans le ventricule gauche. Ce collagène est important car il assure la cohésion du tissu et l'homogénéité de la contraction. Il est organisé en trois réseaux: l'épimysium qui entoure l'organe, le pérимysium qui entoure les trousseaux de myofibrilles et les relie à l'épimysium, l'endomysium qui entoure et relie les myocytes les uns aux autres. De plus, les vaisseaux sont reliés aux myocytes par de petits cordages (*struts*). Des cordages semblables connectent les myocytes les uns aux autres, ils limitent la relaxation et stockent l'énergie lors de la contraction.

Tissu de conduction

Le myocarde est remarquablement monomorphe, et les seules nuances morphologiques existantes concernent le tissu de conduction et le nœud sinusal qui, comparés au tissu ventriculaire, sont moins riches en myofibrilles, beaucoup plus riches en glycogène et ont un équipement enzymatique différent, particulièrement riche en acétylcholinestérase et plus riche en enzymes de la glycolyse qu'en mitochondries. L'identification des cellules du nœud sinusal se fait par des techniques histologiques. Ces cellules sont arrangées en une virgule de 20×3×1 mm (chez l'homme) autour de la racine de la veine cave supérieure. Cette région est riche en innervation sympathique et parasympathique. C'est là en effet que se contrôle le rythme cardiaque. Les cellules pacemaker dites cellules P sont dépourvues de myofibrille et organisées en paquets entourés d'une membrane basale. Des cellules transitionnelles assurent la transition avec le myocarde normal et facilitent la transmission de l'impulsion électrique.

Retour au début

ACTIVATION DE LA CONTRACTION

La contraction cardiaque est automatique et tire son origine de l'impulsion électrique périodique qui naît dans le nœud sinusal et se transmet par le tissu de conduction. L'innervation par le système nerveux autonome ne fait que moduler ces impulsions, elle ne les crée pas. La transduction du signal électrique en activité mécanique est assurée dans la cellule par un messager, le calcium, et s'appelle couplage excitation-contraction.

Processus général d'activation

La contraction est activée par un courant électrique qui naît périodiquement

dans un pacemaker situé dans certaines cellules du *nœud sinusal*. La cellule est polarisée au repos, ce qui veut dire que son potentiel de membrane n'est pas égal à zéro. Elle est polarisée négativement, le potentiel de membrane est donc négatif. L'onde de propagation est une onde de dépolarisation qui se transmet de cellule en cellule par les petits côtés des myocytes et en suivant les zones préférentielles que sont les différents éléments du tissu de conduction.

Le potentiel d'action qu'elle engendre est donc positif; il active lui-même des capteurs de potentiel (*voltage-sensors*) qui sont des structures moléculaires plastiques, susceptibles d'être déformées sous l'influence d'un potentiel électrique. Ces capteurs de potentiel sont des parties intégrantes de la molécule qui constitue certains canaux ioniques. Le premier des capteurs de potentiel à être activé par l'onde de propagation est celui du *canal sodique*; son activation ouvre le canal sodique et permet au sodium, plus concentré dans le milieu extracellulaire, de faire irruption dans la cellule, et de créer *de facto* un courant sodique entrant. Une électrode placée dans la cellule va alors enregistrer, par rapport à un neutre, un potentiel positif. Ce potentiel va lui-même, à son tour, activer un second capteur de potentiel qui se trouve dans un autre canal, le *canal calcique*, lequel va s'ouvrir et permettre au calcium extracellulaire, 20 000 fois plus concentré que le calcium de la cellule, de pénétrer (Fig. 4.5).

L'activation de l'appareil contractile est due à une *pulsation systolique* du calcium: le calcium externe joue en fait un rôle direct modeste, son effet est surtout amplifié par un processus autocatalytique. Il ouvre en effet un autre canal calcique, le récepteur à la ryanodine, situé dans la membrane d'un sac intracellulaire, le réticulum sarcoplasmique. Ce sac contient du calcium à une concentration beaucoup plus élevée que celle du cytoplasme; son ouverture va commander une brusque augmentation de la concentration cytoplasmique qui va activer la contraction. Le calcium, à ce niveau, va déclencher le phénomène mécanique en se fixant sur une des troponines (TNC) et, ce faisant, en levant l'inhibition stérique faite par une autre des troponines (TNI). La relaxation se produira sous le double effet du départ du calcium et de l'augmentation de la concentration en ATP intracellulaire.

On peut étudier l'activation au niveau moléculaire, c'est la biologie moléculaire des canaux et des récepteurs, au niveau cellulaire, c'est l'objet de l'électrophysiologie, ou sur organisme entier, par une méthode totalement non invasive, l'ECG (et ses dérivés).

Canaux et courants ioniques Récepteurs de type R7G

Canaux ioniques

Les canaux ioniques sont des structures protéiques complexes qui forment des trous dans la membrane dont l'ouverture est commandée soit par le potentiel soit par certains médiateurs. Le mouvement ionique sera déterminé par la dimension du canal (le diamètre interne moyen d'un canal varie entre 0,3 et 2 nm, ce qui permet à 10^6 ions déshydratés de passer chaque seconde) et par le gradient de concentration existant de chaque côté de la membrane. Les canaux ioniques sont formés par des motifs élémentaires structuraux qui

peuvent être réarrangés en canal par groupe de 4, comme pour la sous-unité α du canal sodique, ou, au contraire, constituer une sous-unité indépendante unique ou associée à d'autres et former ainsi le canal à eux seuls comme pour les canaux potassiques. Ces motifs sont composés de six segments hydrophobes transmembranaires; l'un d'entre eux est le capteur de potentiel. La variation de potentiel modifie la structure spatiale de ce capteur de potentiel qui transmet ces changements aux autres segments et ouvre le canal. La fermeture, ou inactivation, met en jeu un véritable bouchon formé par la boucle cytoplasmique qui unit entre eux les deux derniers motifs structuraux (mécanisme dit de la chaîne et de la balle, *ball and chain*).

Les canaux comportent généralement plusieurs sousunités en plus de la sous-unité qui constitue le canal proprement dit. Pour le canal calcique L, la sous-unité α_1 est le canal, mais il existe quatre autres sous-unités. Pour le canal sodique le canal est la sous-unité α , mais il y a aussi des sous-unités β_1 et β_2 .

Courants ioniques (Tab. 4.1)

Les membranes biologiques ont essentiellement un rôle de ségrégation des charges (voir chapitre 1). À l'état normal dans le myocarde, les concentrations ioniques extra- et intracellulaires sont respectivement de: pour le K^+ 4 et 140 mM, Na^+ 140 et 30 mM, Ca^{2+} 2 000 et 0,1 μ M, ce qui indique le sens du gradient et le signe du potentiel d'équilibre (dans le myocarde non différencié -90 mV pour le K^+ , + 60 mV pour le Na^+). L'équation de Nernst permet de calculer le potentiel d'équilibre pour chacun de ces ions (E_K , E_{Na} ou E_{Ca}) c'est-à-dire le potentiel pour lequel le courant considéré est nul. Le potentiel de la membrane (E_m) est une mesure; normalement dans le myocarde indifférencié, il est de -80 mV au repos et atteint un maximum de +20 mV au moment de la phase d'hyperpolarisation du potentiel d'action. La différence de potentiel (E) entre E_m et le potentiel d'équilibre indique pour un ion donné le sens du courant. Dans le cœur comme dans tous les organes, les courants I_{Na} , I_{Ca} sont entrants, les courants I_K sont sortants, mais le courant I_{Na-Ca} peut varier de sens.

On peut expérimentalement dépolariser la membrane, c'est-à-dire rendre le potentiel de repos moins négatif qu'il ne l'est naturellement et le faire passer de -80 à -50 mV. Ce type d'expérience permet de mettre en évidence une autre propriété des canaux, celle d'être activables et inactivables. Il n'y a pas au repos de courant sodique parce qu'à ce potentiel le canal sodique est fermé car il possède une activité intrinsèque et ne réagit pas linéairement aux différences de potentiel. Si le potentiel imposé à la membrane passe à -50 mV, I_{Na} devient existant mais de faible intensité, entrant, car le canal s'est ouvert; il y a une conductance sodique (g_{Na}). Une dépolarisation plus importante à -20 mV va induire un courant plus important car la différence entre E_m et le potentiel d'équilibre devient plus importante et simultanément le canal reste ouvert.

Tableau 4.1. Principaux courants ioniques dans le myocarde (d'après Corabœuf, 1978 ;

	Myocarde	Noeud
--	----------	-------

	ordinaire	Sinusal
- Courants dépendants du temps.		
• Courants entrants.		
. sodique rapide (phase 0 du PA), I_{Na} :	++	0
. calcique transitoire (Na et K)*, I_{CaT} :	0	++
. calcique lent (plateau du PA)**, I_{CaL} :	++	+
. activé par hyperpolarisation*, I_f :	0	++
• Courants sortants.		
. transitoire précoce (durée du PA), I_{t0} :	++	±
. retardé rectificateur (repolarisant), I_{KR} :	++	++
- Courants non dépendants du temps.		
• Courants entrants.		
. échangeur Na^+/Ca^{2+} , $I_{(Na-Ca)}$:	+	+
. dit de base, rectificateur (PR), I_{K1} :	+	0
• Courants sortants.		
. pompe à sodium, $I_{(Na-K)}$:	+	+
. sensible à la baisse d'ATP (ischémie), $I_{(ATP)}$:	+	+
. sensible à l'ACh (bradycardisant), $I_{(ACh)}$:	0	++
. sensible à l'adénosine, $I_{(ADO)}$:	+	+

* Responsables de la dépolarisation diastolique.

** Sensible aux calcium-bloqueurs. PA: potentiel d'action. PR: potentiel de repos. ACh: acétylcholine.

Potentiel d'action

Le potentiel d'action (PA) dans le myocarde comprend cinq phases. Il résulte de plusieurs courants souvent mélangés et varie selon la zone du myocarde d'où il naît et d'une espèce animale à l'autre. Schématiquement, le début du potentiel d'action se caractérise par une brutale dépolarisation due à

l'ouverture du canal sodique; paradoxalement on peut dire que le potentiel d'action débute par un mouvement passif, puisque le courant va dans le sens du gradient, le Na^+ rentre dans la cellule dont la membrane devient hyperpolarisée à +20mV, puis survient un *plateau* très particulier au myocarde qui est maintenu par un courant entrant de calcium (I_{CaL}) d'importance variable selon les espèces et qui joue un rôle majeur dans le couplage excitation-contraction (Fig. 4.5).

L'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ n'est pas un canal ionique, il contribue au maintien du plateau du potentiel d'action. Le sens de son fonctionnement dépend des concentrations en Ca^{2+} et en Na^+ intra- et extracellulaires; dans des conditions normales, il éjecte le calcium hors de la cellule durant la systole et crée un courant entrant pendant le plateau du potentiel d'action. Cet échangeur joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie calcique, car c'est le processus majeur par lequel la cellule expulse le calcium hors de la cellule myocardique. Il existe aussi une calcium ATPase de la membrane externe, mais elle n'est vraiment présente que dans les vaisseaux.

La repolarisation cellulaire est le fait de plusieurs courants potassiques sortants (Tab. 4.1), dont trois sont potentiel-dépendants: 1) le courant potassique transitoire précoce (I_{to}) qui est sensible à la dépolarisation, survient au tout début du plateau; sa disparition prolonge le plateau; 2) I_{KR} , ou courant potassique retardé, est aussi activé par la dépolarisation, il survient plus tard et il est augmenté par les effets adrénérgiques; 3) I_{K1} n'est activé que dans les hyperpolarisations.

D'autres canaux potassiques sont sensibles à des effecteurs spécifiques comme l'acétylcholine; I_{KACH} n'existe que dans le tissu sinusal et rend compte de la bradycardie entraînée par la stimulation parasympathique. Les canaux potassiques sensibles à l'ATP ne s'ouvrent que dans l'ischémie myocardique et rendent compte dans ces cas du raccourcissement de la durée du potentiel d'action.

Au cours de la diastole, il y a retour aux conditions initiales; la cellule est redevenue polarisée, c'est-à-dire électriquement à sa condition initiale, mais elle s'est enrichie en sodium au moment de la phase 1 du potentiel d'action, et appauvrie en K^+ au moment de la repolarisation. Il faut donc rétablir l'équilibre ionique; c'est le fait de la Na^+ , K^+ -ATPase, ou pompe à sodium, qui est une enzyme extrêmement consommatrice d'énergie qui, chaque fois qu'elle brûle une molécule d'ATP, fait sortir 3 Na^+ pour faire entrer 2 K^+ . L'enzyme joue également un rôle majeur dans l'homéostasie du calcium: en effet, la concentration en calcium intracellulaire (Ca_i) dépend, entre autres, de l'activité de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Or, l'activité de cet échangeur est elle-même sous le contrôle de la concentration intracellulaire en sodium. L'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ et la Na^+ , K^+ -ATPase sont donc fonctionnellement couplés. La Na^+ , K^+ -ATPase est spécifiquement inhibée par les digitaliques; son effet inotrope est dû au couplage entre l'enzyme et l'échangeur, le blocage du premier inhibe le second, entraîne une accumulation du Ca_i qui, à son tour, active, quoique indirectement, la contraction.

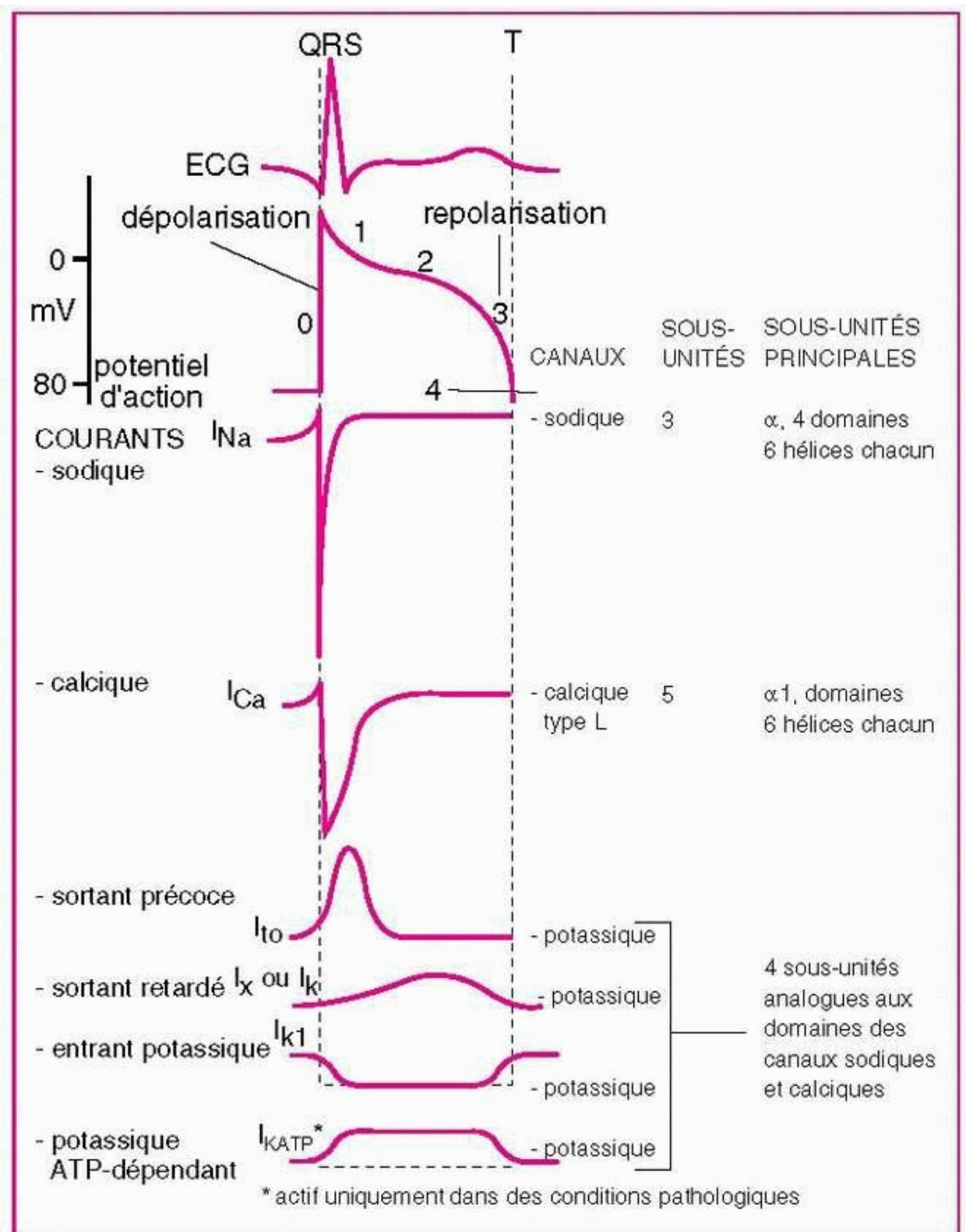


Figure 4.5 Genèse de l'ECG. L'ECG est la dérivée première par rapport au temps de la somme des potentiels d'action; c'est le complexe QRST qui est représenté ici. Un potentiel d'action ventriculaire comprend quatre phases indiquées sur le schéma. Les courants sont enregistrés avec la technique de patch-clamp: une déflexion vers le bas indique que le courant, comme le courant sodique par exemple, est entrant; une déflexion vers le haut indique un courant sortant. À chacun de ces courants correspond un canal qui comprend une ou plusieurs

sous-unités, lesquelles sont faites de domaines ou motifs, lesquels sont composés de plusieurs hélices, dont une est le voltage-sensor. D'après B.

Swynghedauw, Molecular Cardiology for the cardiologists, Kluwer publisher, 1995

.

Nœud sinusal (Tab. 4.1)

Le potentiel d'action y a une allure très particulière. C'est le premier chronologiquement, et c'est lui qui va déclencher toute l'activité électrique du myocarde. Il n'y a pas d'hyperpolarisation. La dépolarisation ne dépasse pas le zéro; il n'y a en effet pas de courant sodique entrant voltage-dépendant et la dépolarisation est essentiellement déclenchée par un courant calcique entrant sous la dépendance de canaux calciques spécifiques à ce tissu et différents de ceux du myocarde indifférencié, les canaux T. La repolarisation est sous la dépendance de canaux potassiques, dont l'un est propre à ce tissu.

Il existe une dépolarisation diastolique spontanée dont la pente peut être modifiée par des influx sympathiques, qui accélèrent le rythme cardiaque, ou parasympathiques, qui le ralentissent. Il faut que cette dépolarisation diastolique atteigne un certain seuil pour que se déclenche l'activité automatique. La dépolarisation diastolique spontanée est induite par un courant sodique et potassique entrant qui s'active progressivement avec la diastole et qui s'appelle I_f . Il existe maintenant une nouvelle famille de drogues, les bradycardisants spécifiques, qui inhibent sélectivement I_f .

Récepteurs membranaires de type R7G

Les récepteurs myocardiques sont essentiellement de trois types: récepteurs à activité *tyrosine kinase* qui jouent un rôle dans la croissance cellulaire, récepteurs *nucléaires hormonaux* dont les récepteurs à l'aldostérone et à la thyroxine, et récepteurs se liant aux *protéines G*. La structure des protéines composant cette dernière famille de récepteurs est caractérisée par l'existence de sept domaines transmembranaires et la capacité de se lier à un système de transduction formé par les protéines G. Cette famille comporte les récepteurs adrénergiques (α_1b , β_1 , β_2) dont l'effecteur est constitué par les catécholamines, mais aussi les récepteurs à l'adénosine, à l'angiotensine II (1A, 1B et 2) et les récepteurs muscariniques sensibles à l'acétylcholine, ici le récepteur de type M2.

Ces récepteurs sont codés par un gène très particulier puisqu'il est dépourvu d'introns, comme les gènes bactériens. Ils sont organisés en un tunnel dans lequel se place l'hormone ou le médiateur qui les active. Après activation, ces récepteurs acquièrent la capacité de se lier à une protéine G. Cette protéine comprend trois sous-unités α , β et γ dont au moins deux sont polymorphes (α et β). Après sa liaison avec le récepteur activé, la sous-unité α se lie au GTP et se dissocie ensuite des deux autres sous-unités pour activer l'adénylyl cyclase, laquelle va, en hydrolysant l'ATP, synthétiser l'AMPc qui va à son tour activer un très grand nombre de protéines et d'enzymes.

Il existe plusieurs isoformes de protéines G: celles dont la sous-unité α activent l'adénylyl cyclase (G_{as}), celles qui inhibent la cyclase (G_{ai}). Le système possède

plusieurs niveaux d'amplification: un seul récepteur peut activer plusieurs protéines G, une protéine G peut activer plusieurs molécules d'adénylyl cyclase, enfin une seule molécule d'adénylyl cyclase peut fabriquer plusieurs molécules d'AMPc.

Ce système de transduction et de phosphorylation rend compte de la majeure partie des effets physiologiques des catécholamines et de l'activation du système parasympathique:

- les effets *inotropes positifs* (augmentation de la force de la contraction) des agonistes β_1 -adrénergiques, dont les catécholamines ou l'isoprénaline, s'expliquent par le fait que l'AMPc phosphoryle directement ou non le canal calcique;
- les effets sur la relaxation sont dus à la phosphorylation de la troponine I (inhibitrice) et à celle du phospholamban (voir plus loin «Métabolisme du calcium»);
- l'effet *chronotrope négatif* (ralentissement de la fréquence) de l'acétylcholine est dû à un effet direct de la G_{ai} sur un canal potassique du nœud sinusal; l'effet inverse des catécholamines est lié à la phosphorylation directe ou non du canal calcique de type T du nœud sinusal;
- la concentration intracellulaire en G_{ai} est extrêmement élevée et l'activation de la G_i protéine par l'acétylcholine libère une quantité importante de sous-unités β et γ qui peuvent se lier à α_s et de ce fait prévenir les effets β -agonistes. Ceci explique l'effet *anti- β -adrénergique* d'une activation vagale.

L'activation des récepteurs α_1 , β_1 et β_2 myocardiques a un effet inotrope positif; les récepteurs β_1 et β_2 ont de plus un effet chronotrope positif au niveau du nœud sinusal. Les récepteurs β_3 , de découverte récente, ont un effet, masqué par les précédents, inotrope négatif et sont couplés avec la G_{ai} .

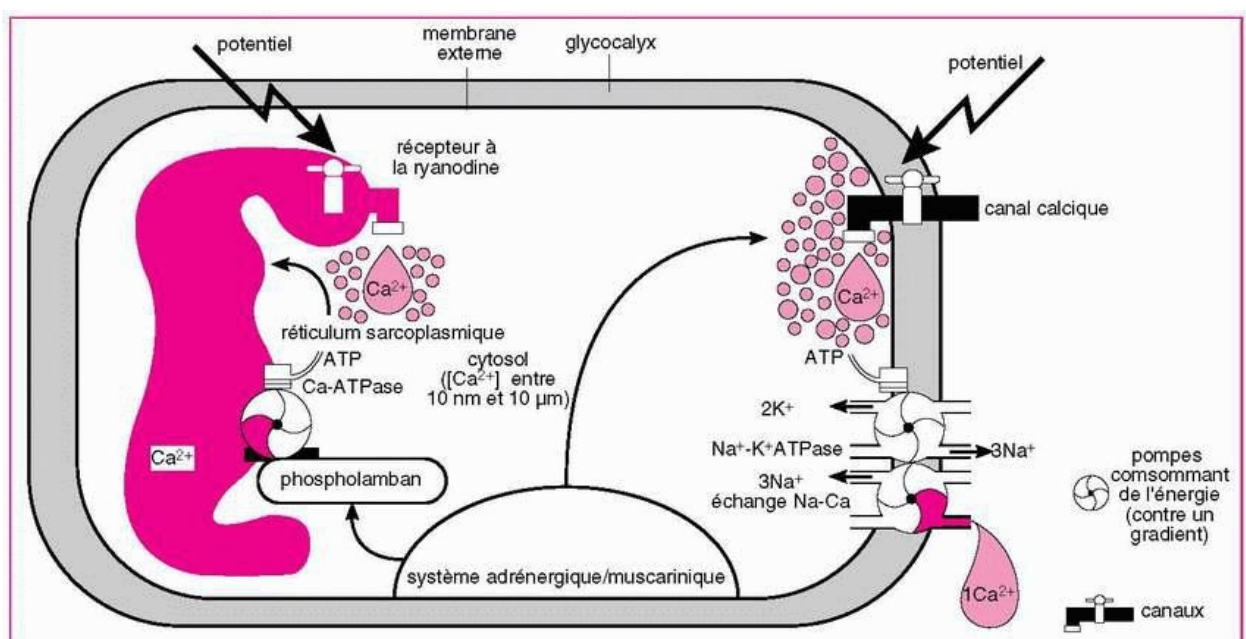


Figure 4.6 Métabolisme du calcium. Le calcium intracytoplasmique a deux origines: le calcium externe qui pénètre par un canal dépendant du changement de potentiel, et les réserves intracellulaires contenues dans le réticulum sarcoplasmique. Ces réserves se vident grâce à un phénomène autorégulé, la libération autocatalytique du calcium à travers le canal ou récepteur à la ryanodine. Elles se remplissent contre le gradient grâce à la Ca^{2+} ATPase. Le calcium fait issue hors de la cellule essentiellement grâce à l'échangeur $\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{2+}$ qui est lui-même fonctionnellement couplé à la $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}$ ATPase. La cible intracytoplasmique du calcium est l'appareil contractile et, au sein de ce dernier, le système troponine. L'arrivée du calcium sur la troponine qui fixe le calcium lève l'inhibition exercée par la troponine inhibitrice. D'après B. Swynghedauw, Molecular Cardiology for the cardiologists, op. cit.

Métabolisme du calcium Couplage excitation-contraction

Le calcium libre intracellulaire $[\text{Ca}_i]$ est un messenger universel qui joue ce rôle dans presque toutes les cellules, il a toujours deux origines: l'extérieur et un réservoir intracellulaire, le réticulum sarcoplasmique (RS) (Fig. 4.6). La cellule dépense une grande partie de son énergie à maintenir le $[\text{Ca}_i]$ à un niveau très bas, entre 10^{-8} et 10^{-5} M, niveau nécessaire pour maintenir une tension de repos basse, c'est-à-dire un muscle relaxé. L'énergie demandée est importante car le gradient qui existe entre $[\text{Ca}_i]$ et le calcium externe est élevé. Physiologiquement, le calcium externe rentre dans la cellule par un canal calcique potentiel-dépendant. Il en sort par l'échangeur $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ qui est électrogénique.

Le réticulum sarcoplasmique est un saccule intracellulaire qui contient du calcium et peut le relarguer dans le cytoplasme de façon cyclique. Le calcium libre du réticulum sarcoplasmique est très concentré et l'énergie demandée pour y faire entrer le calcium cytoplasmique contre un tel gradient est considérable. Elle est consommée par une Ca^{2+} ATPase du réticulum sarcoplasmique, enzyme polymorphe transmembranaire. L'activité de cette enzyme est contrôlée par un cofacteur, le *phospholamban*, phosphorylable par l'AMPc. Cette phosphorylation active l'ATPase; elle active donc le repompage du calcium et rend compte des effets lusinotropes (relaxants) des catécholamines. Inversement, la libération du calcium par cette structure est autocatalysée par le calcium lui-même et ne nécessite que l'ouverture d'un canal calcique, le récepteur à la ryanodine, qui est physiquement accolé à la membrane externe par un «pied».

La cellule utilise donc son énergie non seulement pour se contracter mais aussi pour se maintenir relaxée et dépolarisée. L'anoxie aura donc des effets majeurs sur la relaxation et le rythme cardiaque, bien avant de modifier la contractilité elle-même.

Le $[\text{Ca}_i]$ se maintient entre 10^{-8} et 10^{-5} M. La limite supérieure 10^{-5} M est imposée par un phénomène purement chimique: la concentration en phosphate libre du cytoplasme est en effet de 10 mM. Pour des raisons purement chimiques, il y a spontanément formation de phosphate de calcium qui précipite, dès que la concentration intracellulaire en calcium libre dépasse

le seuil de $10^{-5,2}$ M. En tant que messager intracellulaire, le calcium libre doit pouvoir se fixer et être libéré sur des sites ayant une constante d'affinité élevée compatible avec la concentration cytoplasmique. Par ailleurs, le calcium, qui est un cation divalent, rentre en compétition au niveau de ces cibles avec les autres cations divalents, c'est-à-dire essentiellement avec le magnésium dont la concentration cellulaire est de l'ordre de 1 mM. Les glycoprotéines, l'ADN, l'ATP peuvent fixer tous les cations divalents avec une affinité relativement faible. Comme la concentration intracellulaire en Mg^{2+} est élevée, de l'ordre de 1 mM, c'est le Mg^{2+} qui se fixe de préférence sur ces structures. Dans ces conditions, seules les protéines possèdent des structures capables de fixer le calcium avec une affinité suffisante. Ces protéines forment une famille, les calcioprotéines. Les sites de fixation du calcium de ces calcioprotéines ont en commun des motifs structuraux spécifiques, dits *E-F hand* (critères de Kretsinger); certaines calcioprotéines comme la calmoduline ont 4 sites et fonctionnent sous la forme 1 Mg^{2+} -3 Ca^{2+} ; d'autres, comme la troponine C cardiaque, ont trois sites mais fonctionnent sous la forme 3 Ca^{2+} .

Électrocardiogramme, ECG

L'ECG est un mode d'enregistrement non invasif de l'activité électrique du cœur. Il se fait au moyen d'électrodes placées sur les membres qui enregistrent la somme des dérivées premières de tous les potentiels d'action du myocarde (Fig. 4.5).

La dépolarisation du cœur commence au niveau du *nœud sinusal* en haut et à droite, dans l'oreillette droite sous la racine de la veine cave supérieure, et se propage ensuite vers la jonction auriculoventriculaire.

La dépolarisation des oreillettes a une traduction, l'onde P. Une hypertrophie des oreillettes peut modifier la forme de l'onde P.

L'espace P-R représente la durée de la conduction entre le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire, il peut être (modifié) allongé dans les blocs dits auriculoventriculaires.

Sur l'ECG, la dépolarisation ventriculaire se traduit par le *complexe QRS*. La durée de ce complexe indique le temps mis par la dépolarisation à se faire. Le QRS peut s'élargir lorsqu'il y a par exemple un bloc dit de branche, c'est-à-dire quand la conduction est gênée dans une des branches du faisceau de His.

La repolarisation des oreillettes n'est pas visible sur l'ECG, elle est masquée par QRS; en revanche, celle des ventricules se traduit par l'accident T, et l'espace QT représente la durée du potentiel d'action. L'onde T elle-même est un indicateur de la repolarisation cellulaire (Fig. 4.7). Elle est inversée dans les états d'ischémie myocardique qui ont la propriété de modifier la forme du plateau du potentiel d'action. Chez le rat où le potentiel d'action a une forme concave vers le haut, il n'y a pas d'onde T visible et la durée du PA est représentée par la durée de l'accident QRS.

Le premier enregistrement électrocardiographique a été réalisé par Einthoven (Fig. 4.8). Il a été, et il est toujours, basé sur la théorie du dipôle. L'activité électrique du cœur est assimilée à un dipôle: en cas de dépolarisation,

l'électrode qui fait face au dipôle recevra un signal positif, celle qui est derrière un signal négatif. L'enregistrement se fait au moyen d'électrodes placées en triangle. Le dipôle se déplace selon un axe qui est la somme des axes de toutes les parties du cœur. En ce qui concerne les ventricules, l'axe sera donc essentiellement celui du ventricule gauche qui est majoritaire. L'activité électrique sera indiquée par la projection de l'axe électrique sur l'une des trois dérivations placées en triangle sur le triangle dit d'Einthoven. L'axe électrique des ventricules sera dévié vers la gauche en cas d'hypertrophie du ventricule gauche, et vers la droite en cas d'hypertrophie du ventricule droit.

Rythme et fréquence cardiaques

Le rythme cardiaque normal est le *rythme sinusal*, il est normalement régulier avec des épisodes d'arythmie dite respiratoire, plus marqués chez certains individus que chez d'autres ou lors de mouvements respiratoires plus amples. Ces épisodes d'arythmies ont une origine sinusale avec à l'ECG une onde P suivie d'un complexe QRS identique aux précédents.

La fréquence cardiaque d'un homme normal est voisine de 70 battements par minute. Cette fréquence est un peu moins rapide que celle d'un cœur dénervé, comme cela a été démontré chez le sujet ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque (chez qui la fréquence cardiaque est de l'ordre de 80/min). Elle est soumise à un tonus vagal, et s'accélère sous atropine à faible dose, alors qu'elle ne se ralentit que faiblement sous inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques. La fréquence du pacemaker est voisine de 100/min, et elle est ramenée à 70/min par le tonus vagal; à l'exercice, le rythme cardiaque s'accélère par levée du tonus vagal et activation sympathique, comme on le verra plus loin. La fréquence cardiaque, chez l'animal, est d'autant plus rapide que l'animal est plus petit. Elle est de 320/min chez le rat, de 500/min chez la souris. Cette relation négative est connue depuis très longtemps; elle contraste avec le fait que la pression artérielle est la même chez tous les mammifères.

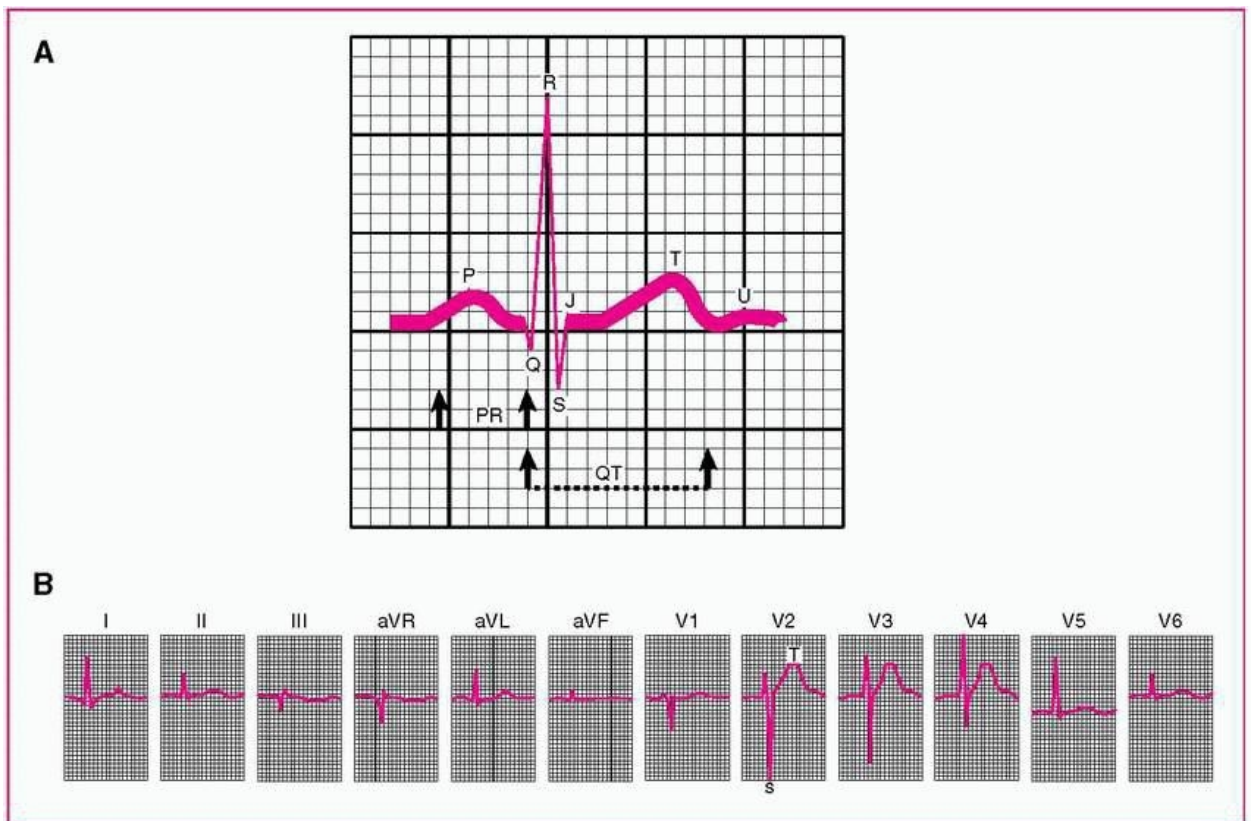


Figure 4.7 Électrocardiogramme. A. enregistrement typique et nomenclature des déflexions; B. enregistrement chez un homme normal. Six dérivationes et six électrodes précordiales. D'après B. Swynghedauw, Le Cœur, op. cit.

La fréquence cardiaque varie: le cœur s'accélère à l'exercice, ou après une émotion et ralentit après une inspiration ou pendant la nuit. La variabilité du rythme sinusal (VRS) s'analyse de façon simple en mesurant l'écart-type de la moyenne de la fréquence cardiaque (ou de l'intervalle RR) sur 24 h; plus l'écart-type est grand, plus grande est la variabilité. La différence entre la fréquence cardiaque de jour (où elle est plus rapide) et de nuit (où elle est plus lente) donne également une idée de cette VRS. Une analyse plus fine des oscillations de la fréquence cardiaque peut se faire par des méthodes d'analyse spectrale (transformation rapide de Fourier) ou non spectrale (méthode des pics-etvallées). Cette analyse a montré que l'on peut distinguer trois principaux types d'oscillations, les unes de fréquence élevée liées à la respiration (arythmie respiratoire) et d'origine parasympathique, les autres de fréquence basse liées surtout à l'activité sympathique, mais aussi à l'activité parasympathique, d'autres enfin de fréquence ultra-basse qui dépendent des fluctuations des hormones circulantes, catécholamines et angiotensine II.

La mesure de la VRS est actuellement considérée comme une méthode non invasive de mesure de l'activité du système nerveux autonome. La VRS diminue avec l'âge, elle est en revanche plus importante chez le petit enfant. Elle est atténuée à la suite d'un infarctus du myocarde et l'importance de cette atténuation est un indice de mauvais pronostic qui permet de prédire la mort subite. La VRS est de ce fait devenue un outil permettant d'évaluer l'effet des médicaments dans cette pathologie.

L'électrocardiogramme (ECG) est un moyen non invasif d'enregistrement de l'activité électrique cardiaque. Successivement, sont enregistrés l'onde P, le complexe QRS, l'onde T, qui correspondent respectivement à la dépolarisation des oreillettes, puis des ventricules, et à la repolarisation des ventricules. Les espaces PR et QT correspondent aux temps de conduction auriculoventriculaire et du potentiel d'action. Le tonus vagal ralentit la fréquence spontanée du pacemaker sinusal. Le rythme normal est donné par le nœud sinusal. Le système nerveux autonome est responsable des variations du rythme sinusal.

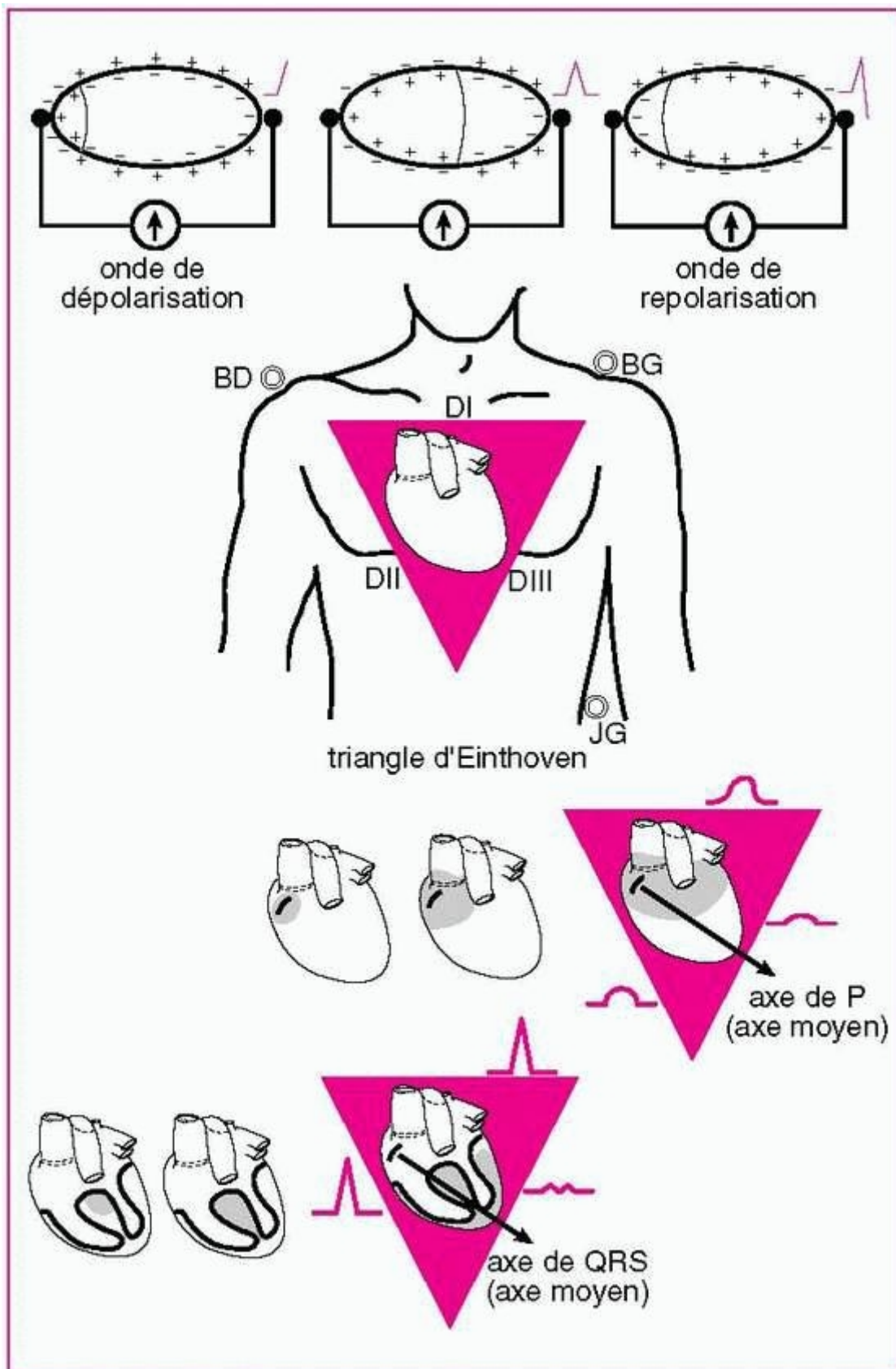


Figure 4.8 Le triangle d'Einthoven et la théorie du dipôle. Le cœur peut être assimilé à un dipôle (en haut) situé dans un milieu conducteur (l'organisme) et dont on enregistre la progression grâce à des électrodes placées au bras droit (BD), bras gauche (BG) et à la jambe gauche (JG). La dérivation enregistrée

s'appelle DI entre les BD et BG, DII entre le BD et la JG et DIII entre le BG et la JG. Le dipôle oreillette et le dipôle ventricule se déplacent en se dirigeant en bas et à gauche; le dipôle ventriculaire est majoritairement influencé par le VG qui est le plus épais. Le sens du signal est donné par la projection de l'axe sur la dérivation considérée. Il est positif pour l'axe ventriculaire ou axe de QRS en DI et DII qui sont à peu près parallèles à l'axe électrique; il est faiblement marqué pour la dérivation DIII qui reçoit le signal dipôle de face. D'après B.

Swynghedauw, Le Cœur, op. cit.

Retour au début

LE CŒUR EN TANT QUE MUSCLE

Le muscle cardiaque se définit par un certain nombre de propriétés physiologiques élémentaires qu'il a en commun avec d'autres muscles. Ces propriétés ont une origine biologique définie et, pour l'essentiel, connue. On connaît, en effet, les assemblages moléculaires qui les déterminent.

Appareil contractile

La contraction d'un muscle est due au glissement les uns sur les autres de deux types de filaments: les filaments minces composés d'actine, de tropomyosine et de troponine et les filaments épais composés de myosine. Ce glissement n'est possible que si les deux types de filaments sont en contact et si l'ATPase de la myosine est activée. L'ATP a deux effets: 1) son hydrolyse libère l'énergie chimique nécessaire à la contraction mécanique et 2) elle empêche les relations entre ces filaments; son hydrolyse va donc, en diminuant sa concentration, permettre ces relations.

Le contrôle de la contraction, battement par battement, dépend donc de l'hydrolyse de l'ATP. Cette activation est déclenchée par une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium, elle-même sous la dépendance d'une excitation électrique. Le calcium, en se fixant sur les protéines contractiles au niveau de la troponine, a deux effets: *il augmente l'affinité des protéines contractiles les unes pour les autres, et il active l'ATPase de la myosine.*

L'essentiel du matériel présent dans le myocyte est composé par les protéines contractiles organisées en *sarcomère* (Fig. 4.9). Ce dernier est la plus petite portion d'un muscle appelée à se raccourcir. Il ne peut véritablement être identifié qu'en microscopie électronique. Sur une coupe longitudinale, il est limité par deux lignes Z, et comprend des filaments minces et des filaments épais, «interdigités», à raison d'un filaments épais pour six filaments minces. Sur une coupe transversale, le filament épais est dans un berceau formé par six filaments minces.

La contraction est un glissement des filaments les uns par rapport aux autres (Fig. 4.9). Le glissement est obtenu par le *mouvement des ponts* reliant les deux types de filaments (extrémités de la myosine) qui se replient sur eux-mêmes; les zones distales des filaments épais se rapprochent ainsi des lignes Z, les parties distales des filaments minces se rapprochent les unes des autres et peuvent se chevaucher. Le glissement n'est pas strictement linéaire car les ponts sont émis

par le filament épais par paires et d'une manière hélicoïdale; de plus, le filament épais est dans un berceau de filaments minces.

Les *filaments épais* sont composés de 300 à 400 molécules de *myosine*, molécules en forme de canne de hockey dont la crosse forme les ponts et dont le manche forme le corps du filament épais. La tête de la molécule a la capacité de se lier à l'actine et possède une activité ATPasique. Les chaînes lourdes de la myosine cardiaques sont polymorphiques et codées par deux gènes différents multiintroniques situés à 4 kb l'un de l'autre, sur le même chromosome. Il existe des cardiomyopathies dues à des mutations situées sur ces gènes. Les deux catégories de chaînes légères, phosphorylées et non phosphorylées, sont également polymorphes et appartiennent à des familles monogéniques.

Le *filament mince* est composé de molécules d'*actine*, arrangées de façon hélicoïdale en deux longs polymères autour d'un dimère lui-même triplement hélicoïdal, la *tropomyosine*. L'actine appartient à une famille multigénique. L'ensemble ressemble à un collier de perles, les perles étant les molécules d'actine et le cordon étant la tropomyosine. C'est sur ces perles que s'articulent les ponts de myosine.

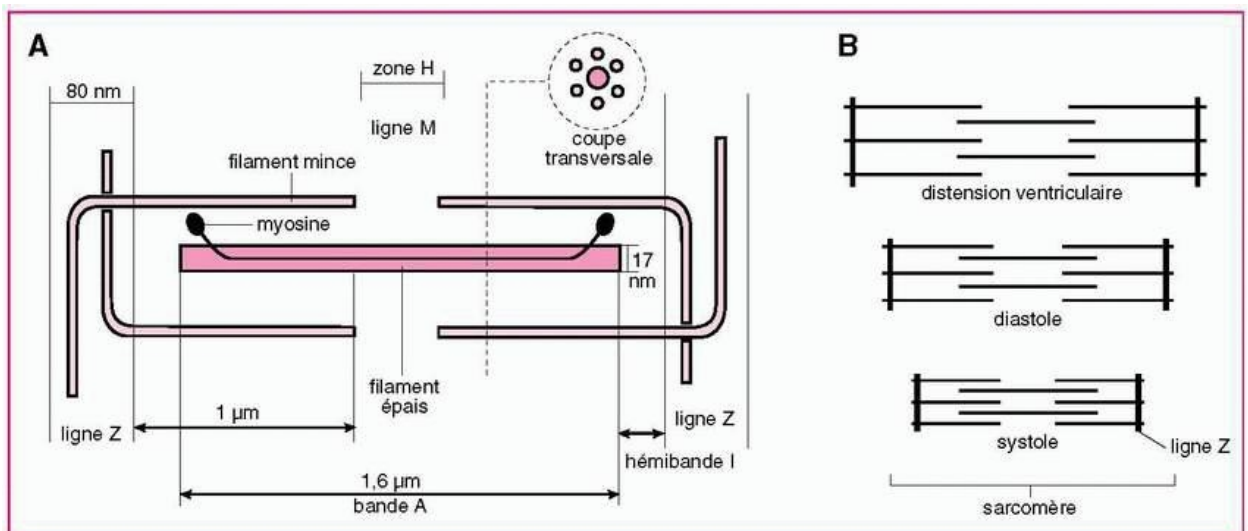


Figure 4.9 Organisation du sarcomère cardiaque. A. coupe longitudinale: le sarcomère est limité par deux lignes Z, et comprend des filaments minces et épais; B. coupe transversale: le filament épais est dans un berceau formé par six filaments minces. Les ponts jouent un rôle essentiel dans la contraction. Sarcomère au cours de la contraction. Le sarcomère est ici schématisé. On voit que, lors de la contraction, les extrémités distales des filaments minces se rapprochent les unes des autres, et que les extrémités du filament mince se rapprochent des lignes Z. D'après B. Swynghedauw, Le Cœur, op. cit.

Dans le muscle strié, le filament mince supporte également le système qui contrôle la contraction et la relaxation. Ce système est un complexe composé de trois protéines, les *troponines* I, C et T, disposé sur le collier de perles à intervalles réguliers, tous les 40 nm. La troponine T lie le complexe à la tropomyosine. La troponine I, en l'absence de calcium, inhibe la contraction et

relaxe le muscle en empêchant la formation des ponts. La troponine C fixe le calcium, lève cette inhibition et autorise la contraction.

Physiologie de la contraction à l'échelon de la fibre

On peut distinguer, aussi bien au niveau de la contraction qu'à celui de la relaxation, les propriétés liées à l'*environnement* du muscle, c'est-à-dire la charge, la fréquence cardiaque et l'état inotrope ou contractilité, et les propriétés qui dépendent de la structure intrinsèque, génétiquement déterminée, du muscle. Ces deux types de propriétés sont modulables dans des conditions physiologiques et doivent être analysées sur des muscles dont les fibres sont parallèles, comme le muscle d'origine squelettique ou le muscle papillaire cardiaque (muscles sur lesquels sont ancrées les cordages des valves auriculoventriculaires).

Une des extrémité du muscle est attachée à un point fixe. Sur l'autre extrémité, on fixe une jauge de force. Certains artifices de montage permettent d'étirer le muscle à des longueurs données, mais aussi de mesurer la vitesse de contraction à charge nulle (*zero-load clamp*). On peut également mesurer le développement des variations de longueur, par exemple au moyen d'un rayon laser. Cette approche sur des préparations multicellulaires s'est avérée exacte puisque l'on retrouve les mêmes résultats sur un myocyte isolé et, on le verra plus loin, sur l'organe entier. Elle a néanmoins des limites: on ne peut par cette technique connaître la compliance passive du ventricule.

La contraction musculaire dépend:

- 1) des conditions de charge: il y a une relation entre la charge imposée à n'importe quel type de muscle et la force développée, cette relation est définie pour le myocarde par la loi de Frank-Starling;
- 2) de l'effet inotrope (la contractilité augmente en présence de digitaline, de catécholamines, de calcium...) dans lequel il faut inclure les effets inotropes de la fréquence avec laquelle le rythme cardiaque est stimulé. Ces effets ont en commun d'être médiés par le calcium ou par la sensibilité au calcium des effecteurs du calcium;
- 3) de facteurs génétiquement déterminés: les propriétés des protéines contractiles ou membranaires responsables du métabolisme du calcium varient d'une espèce animale à l'autre, d'un type de muscle à l'autre; elles varient aussi pour un même muscle parce que l'activité mécanique, un certain nombre d'hormones ou de peptides modifient l'expression des gènes codants pour ces protéines.

Effets de la précharge

La courbe tension/longueur (Fig. 4.10) est l'équivalent, à l'échelle de la fibre musculaire, de la loi de Frank-Starling qui a été établie sur organe entier (voir « Le cœur en tant que pompe »).

Si le muscle est maintenu en isométrie, c'est-à-dire à longueur constante, la force qu'il va développer dépendra uniquement de la longueur initiale qui lui

sera imposée par la précharge (Tab. 4.2). Cette *précharge* va l'étirer passivement au repos. On peut mesurer la tension active du muscle à différentes longueurs imposées, ou si l'on préfère à différents niveaux de tension passive, en isométrie. La courbe tension active/longueur initiale a normalement, dans le muscle squelettique, une forme de cloche: la tension active développée (qui est égale à la tension totale - la tension de repos) a un maximum: la longueur initiale à laquelle ce maximum est observé s'appelle L_{max} . C'est à cette longueur qu'il y a le maximum de relations entre les filaments du sarcomère. La longueur des sarcomères à L_{max} est de $2,2\ \mu\text{m}$; la longueur maximale que peuvent développer les sarcomères avant rupture est voisine de $3,6\ \mu\text{m}$ ($1\ \mu\text{m} + 1\ \mu\text{m} + 1,6\ \mu\text{m}$, 1 étant la longueur d'un filament mince et 1,6 celle du filament épais); la longueur minimale est inférieure à $2\ \mu\text{m}$ car les filaments minces peuvent se chevaucher en cas de contracture extrême.

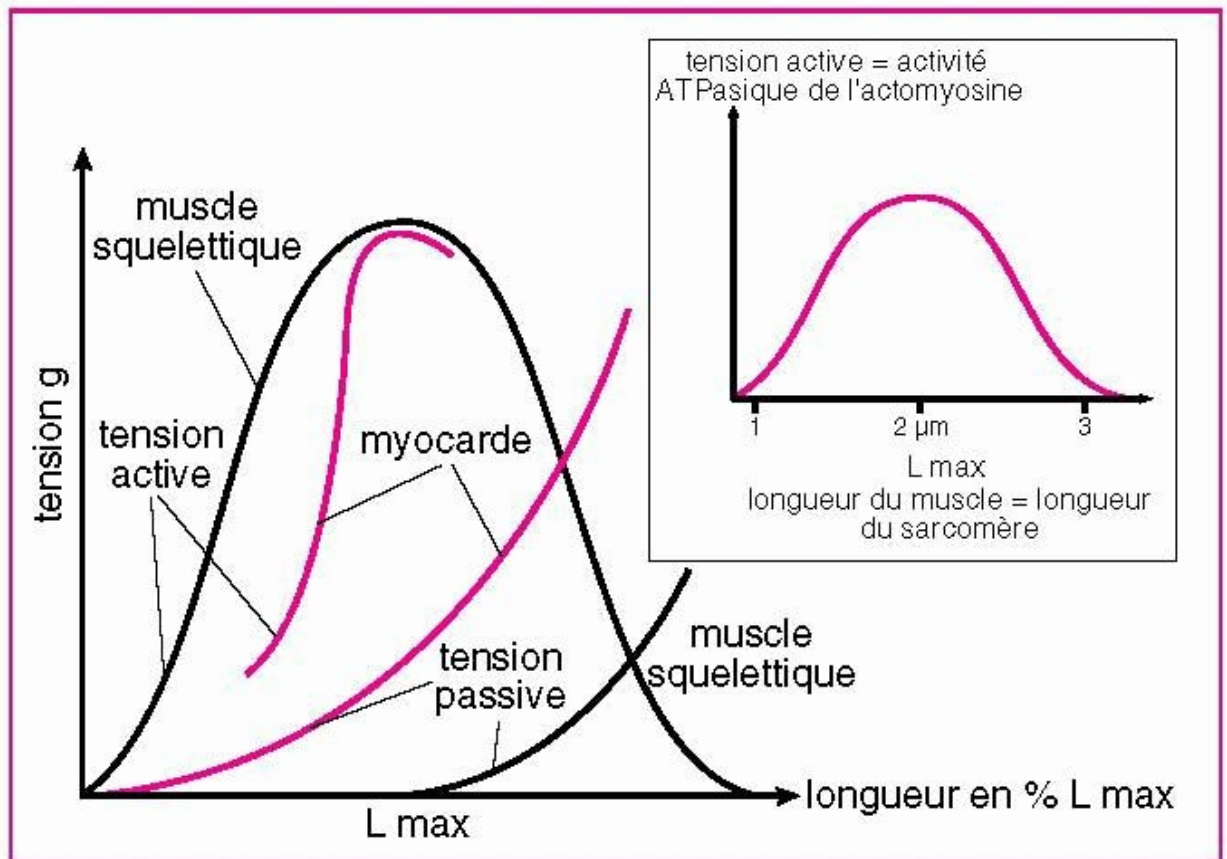


Figure 4.10 Courbe tension-longueur obtenue en étirant le muscle par paliers successifs. À chaque palier, le muscle est activé et on mesure la tension de base (tension passive) et la tension obtenue après stimulation électrique (tension active). La tension développée est la différence entre tension active et tension passive. Au niveau du myocarde, la tension active s'élève plus vite que sur le muscle squelettique. Par ailleurs, contrairement à ce qui se passe pour le muscle squelettique, la courbe obtenue avec la tension passive montre une tension passive très significative à L_{max} . En encart: correspondances biochimiques obtenues expérimentalement en déterminant des courbes tension-longueur sur des fibres musculaires glycinées, sans membrane, sous l'effet de l'ATP, et en mesurant l'activité ATPasique et la longueur des sarcomères

à différentes longueurs imposées. D'après B. Swynghedauw, Le Cœur, op. cit.

La courbe tension/longueur du muscle papillaire cardiaque diffère de celle du muscle squelettique sur trois points (Fig. 4.10) : 1) elle est plus pentue; cette propriété permet au myocarde de se mettre en tension et de développer une tension maximale très rapidement pour des changements relativement mineurs de longueur initiale; 2) au repos, la relaxation cardiaque n'est pas vraiment complète et il existe toujours un nombre important de ponts en contact, par comparaison avec le muscle squelettique; 3) le myocarde ne fonctionne pas naturellement sur la portion descendante de la courbe du fait de la loi de Laplace.

Paramètres	Définitions
Charge	
- <i>Précharge</i>: charge nécessaire pour déterminer la longueur initiale à laquelle le muscle va se contracter; <i>in vivo</i>, c'est le volume télédiastolique. - <i>Postcharge</i>: charge que le muscle va finalement déplacer; la vraie postcharge du cœur <i>in vivo</i> est l'impédance caractéristique de l'aorte. - <i>Contrainte</i>: force s'exerçant sur une surface ou, en cas de contrainte pariétale, une circonférence, en dynes par cm².	
Inotropisme	
- <i>Effet inotrope</i>: toute intervention qui, pour une longueur initiale donnée, déplace la courbe force/vitesse. - <i>Élastance, E, ou module élastique</i>: augmentation de la pression transmurale nécessaire pour induire un étirement de 100%. $E = dP/[dL/L]$. $[dL/L]$ est en %, donc sans dimension; E s'exprime donc en unités de pression.	
Compliance	
- <i>Compliance</i>: c'est l'inverse de la rigidité. C'est la pente de la relation pression/volume. On parle de compliance systolique ou diastolique selon le moment où cette mesure est faite. - <i>Compliance de chambre</i>: pente de la relation pression/volume télédiastoliques, par opposition à la compliance du muscle. L'usage fait synonymes ce terme et celui de compliance diastolique. - <i>Compliance du muscle</i>: relation contrainte (<i>stress</i>)/élongation (<i>strain</i>), fait abstraction du volume de la chambre. - <i>Distensibilité</i>: ce n'est pas la compliance. La distensibilité d'une courbe de compliance se définit par l'intersection entre cette courbe et l'axe des pressions. Un myocarde est moins distensible qu'un autre lorsqu'il faut une pression plus grande pour obtenir un même volume (comme pour la compliance) mais ceci sans altérer la courbe pression/volume.	

Régulation

- *Auxotonique*: une contraction auxotonique est une contraction au cours de laquelle force et raccourcissement croissent en même temps.
- *Autorégulation hétérométrique*: la régulation du fonctionnement cardiaque selon Starling est une autorégulation qui se fait en l'absence de toute innervation; elle est hétérométrique car liée aux changements de taille du ventricule.
- *Autorégulation homéométrique*: c'est-à-dire sans changement de la taille du ventricule. Elle survient après la précédente et permet des adaptations à plus long terme de la contraction par modification de la pente d'élastance.

Ces particularités mettent en évidence le fait que la tension développée ne dépend pas seulement des relations physiques entre les filaments du sarcomère mais qu'elle dépend aussi de facteurs génétiques. Ainsi, il a été possible de remplacer dans des fibres cardiaques l'isoforme cardiaque de la troponine C (qui n'a que trois sites d'affinité pour le calcium) par son homologue squelettique (qui en a quatre), et de démontrer que le caractère abrupt de la pente de la courbe tension/longueur cardiaque était bien lié au type d'isoforme de la troponine C présent. Il existe par ailleurs des arguments expérimentaux montrant que l'affinité pour le calcium de la troponine C, l'activité de la libération autocatalytique du calcium par le réticulum sarcoplasmique et même le potentiel d'action sont modifiés par le degré d'étirement du sarcomère.

Cette courbe met aussi en évidence les propriétés passives du muscle. Le muscle est une structure élastique dont la tension va croître de façon exponentielle avec le degré d'étirement; cette tension, dite passive, sera beaucoup plus forte lorsque le muscle est à la limite de la rupture que lorsque l'étirement en est à ses débuts (Fig. 4.10). La tension passive dépend donc ici non seulement de la rigidité du tissu musculaire, c'est-à-dire surtout de sa concentration en collagène, et peut-être aussi de la structure du collagène lui-même, d'autres protéines, rigides, situées dans le sarcomère, comme la titine, mais aussi de la longueur imposée au muscle puisque la rigidité croît exponentiellement avec la longueur imposée. En utilisant certains artifices techniques, on peut mesurer la rigidité tissulaire en s'affranchissant de l'effet longueur (courbe contrainte/élongation; voir « Le cœur en tant que pompe »).

Effets de la postcharge

La courbe vitesse de raccourcissement/postcharge (Fig. 4.11) est mesurée en isotonie avec une précharge constante. Plus la charge est élevée, plus la vitesse de raccourcissement sera lente; à la limite, le muscle ne se contractera plus pour une charge énorme. La vitesse de raccourcissement sera maximale ($V_{\max}$) pour une charge nulle. Si l'on répète la mesure précédente pour une autre longueur initiale on retrouvera toujours la même $V_{\max}$, car $V_{\max}$ est indépendant de la précharge. Cette courbe peut être dessinée à différentes

longueurs initiales en pré-étirant la fibre à des longueurs croissantes L_1 , L_2 , L_3 . V_{max} est généralement mesurée au moyen d'une technique particulière, le *zero-load clamp*. P_0 est la charge qui arrête le muscle.

V_{max} dépend d'abord de facteurs génétiques et, pour un même muscle, varie d'une espèce animale à l'autre; V_{max} diffère également chez un même animal entre les types de muscle. Ces différences sont liées à des différences dans la structure des protéines contractiles et des gènes par lesquels elles sont codées. V_{max} est également sensible au calcium et aux agents, comme les digitaliques, qui modifient la concentration intracellulaire en calcium. Schématiquement, on peut dire que sur la courbe de la figure 4.11, V_{max} correspond à l'activité ATPasique de la myosine, alors que la réponse à la postcharge est reliée au nombre de ponts actine-myosine en contact. La relation dite de Barany indique l'existence d'une corrélation positive presque linéaire entre V_{max} et l'ATPase de la myosine en phylogénie.

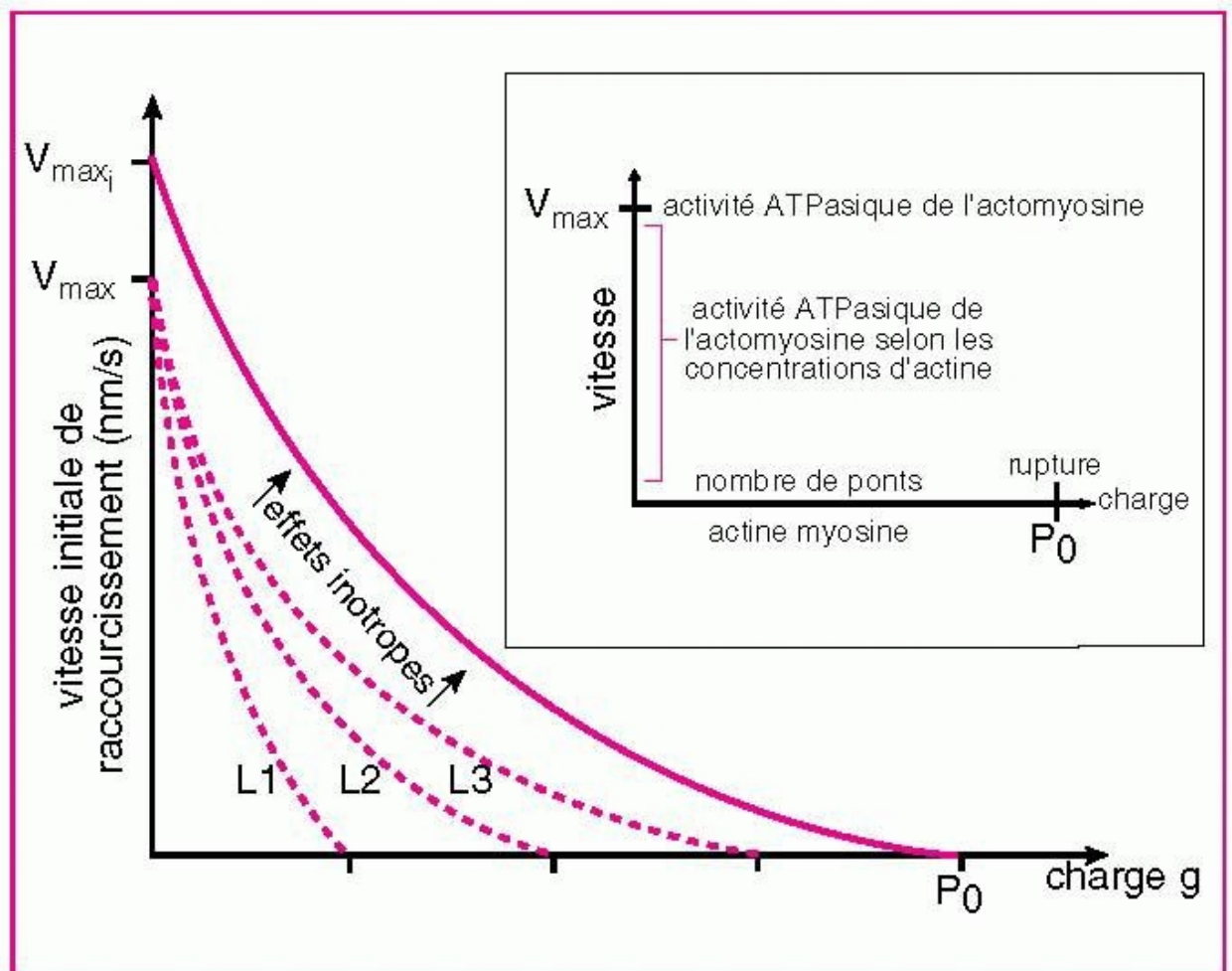


Figure 4.11 Courbe vitesse de raccourcissement/postcharge. V_{max} : vitesse initiale de raccourcissement pour une charge nulle. P_0 : postcharge maximale au-delà de laquelle le muscle ne peut plus se raccourcir. L_1 , L_2 , L_3 : longueurs initiales imposées au muscle, ici croissantes de L_1 à L_3 . En haut à droite: correspondances biochimico-physiologiques, il s'agit ici de déductions et non de données expérimentales. La courbe «effets inotropes» et le point V_{max} sont

obtenus avec la même charge que la courbe L3 mais sous l'effet d'un inotrope.
D'après B. Swynghedauw, Le Cœur, op. cit.

Effets de la fréquence cardiaque et des inotropes

Chez la majorité des mammifères, la force de la contraction du myocarde augmente avec la fréquence de la stimulation. L'enregistrement de la contractilité au fur et à mesure que la fréquence croît prend l'allure d'un escalier ascendant (descendant chez certaines espèces animales): ce phénomène s'appelle le phénomène de l'escalier de Bowditch. Il est probablement le même que la potentiation post-extrasystolique de la contraction.

Le meilleur des inotropes est le calcium intracellulaire; c'est même le seul inotrope si l'on inclut sous ce terme non seulement les variations du calcium intracellulaire mais aussi les modifications de la sensibilité au calcium des protéines contractiles. Tous les agents inotropes augmentent la contractilité soit en augmentant le calcium intracellulaire, soit en augmentant la sensibilité au calcium des myofilaments.

Physiologie de la relaxation à l'échelon de la fibre

La relaxation d'un muscle est le retour de ce muscle dans l'état où il était avant la contraction.

La relaxation du muscle papillaire est différente de celle du muscle squelettique. Dans le cœur en effet, par comparaison au muscle squelettique, les séquences de relaxation sont inversées in vivo puisque la relaxation isovolumique survient juste après la fermeture des sigmoïdes aortiques ou pulmonaires, et précède l'élongation musculaire due au remplissage transmitral. Cette inversion qui existe aussi sur du muscle papillaire, n'est pas une propriété du sarcomère cardiaque, mais dépend de la structure du tissu cardiaque, c'est-à-dire de structures comme le collagène qui sont responsables des forces de rappel. La relaxation dépend des conditions d'inactivation de l'appareil contractile (l'inverse de l'activation décrite précédemment) et des conditions de charge.

La relaxation dépend de la capacité du muscle à inactiver les myofilaments de façon à permettre aux filaments minces et épais d'interagir à nouveau. Cette inactivation dépend de deux facteurs (Tab. 4.3): la concentration en ATP et le départ du calcium des myofilaments sur lesquels il était fixé. L'ATP, au cours du cycle contractile joue, on l'a vu, deux rôles distincts: à faible concentration, de l'ordre de la μ mole, il est source d'énergie; à concentration élevée, ce n'est qu'une structure polyanionique qui empêche les filaments d'être en contact; sa concentration doit donc être basse pour que la contraction puisse se produire. L'augmentation du calcium intracellulaire active la contraction, et il doit baisser pour que la relaxation se produise.

En se fixant sur la troponine C, il a à son tour deux effets distincts: il active l'ATPase de la myosine, grande consommatrice d'ATP, et il augmente l'affinité des protéines contractiles les unes pour les autres et renforce leur cohésion.

1 - Une concentration élevée en ATP qui joue le rôle d'un polyanion inhibant les relations actine-myosine dépend de:

- l'activité des ATPases, surtout de celle de la myosine;
- la synthèse de l'ATP (rigidité post-mortem).

2 - La concentration intracellulaire en calcium, qui active l'ATPase de la myosine et renforce les affinités des protéines contractiles les unes pour les autres, dépend de la balance entre:

- l'activité de la Ca^{2+} ATPase du réticulum sarcoplasmique et le récepteur à la ryanodine;
 - le courant calcique entrant et l'activité du Na^{+} - Ca^{2+} échange.
-

1) Le départ du calcium hors des myofibrilles est sous la dépendance de protéines membranaires; il est donc génétiquement déterminé et peut être modifié en phylogénie, mais aussi sous des effets hormonaux ou mécaniques (qui modifient l'expression génétique). 2) La sensibilité au calcium des protéines myofibrillaires est essentiellement le fait de la troponine C. Elle est sensible au degré d'étirement du sarcomère et varie à chaque instant du cycle contractile. Enfin, elle est modifiable par certains agents et probablement par l'AMPc.

La relaxation dépend des conditions de charge, vraisemblablement parce que la charge modifie aussi la longueur. La vitesse initiale de relaxation est d'abord proportionnelle à la vitesse de raccourcissement à l'état normal; cette relation existe à l'étage du sarcomère lui-même. Elle dépend aussi des variations de charge survenues au cours de la secousse contractile elle-même. La relation est complexe et dépend du moment du cycle contractile durant lequel la variation de charge a été imposée.

Énergétique

Thermodynamique

Le système musculaire répond aux principes de Carnot et s'accompagne d'une perte d'énergie sous forme de chaleur. Le rendement de la contraction, que l'on appelle économie (l'économie est le rapport entre l'énergie utilisée et l'énergie disponible), est égale à l'intégrale de la force développée dans le temps divisée par l'énergie dépensée mesurée en joules, molécules d'oxygène ou d'ATP.

On peut mesurer l'économie de la contraction directement avec une thermopile sur du muscle papillaire. La chaleur produite par un muscle au cours de la contraction a plusieurs origines (Fig. 4.12) : 1) une chaleur de base qui est produite par les différentes activités de synthèse ainsi que par les échanges ioniques de base, 2) la chaleur liée à l'activité qui se décompose en chaleur initiale contemporaine du mouvement mécanique produite par les mouvements du calcium et en chaleur liée aux déplacements des ponts des sarcomères, 3) la chaleur dite de récupération qui correspond à l'activité des

mitochondries qui resynthétisent l'ATP juste après le mouvement mécanique.

L'économie du muscle sera le rapport entre la force développée en mNewton pendant un temps donné, et la chaleur produite liée à l'activité contractile, en mJoule.

Il est possible d'avoir également une idée de l'économie de la contraction en considérant l'allure, normalement hyperbolique, de la seule courbe vitesse de contraction postchargée/force: plus la courbure de cette relation (relation de Hill) est marquée, moins bonne sera l'économie; pour une même force, la vitesse sera moins grande. On peut par le calcul démontrer que cette relation force/vitesse est de type exponentiel, et a la même signification, que la relation travail/chaleur.

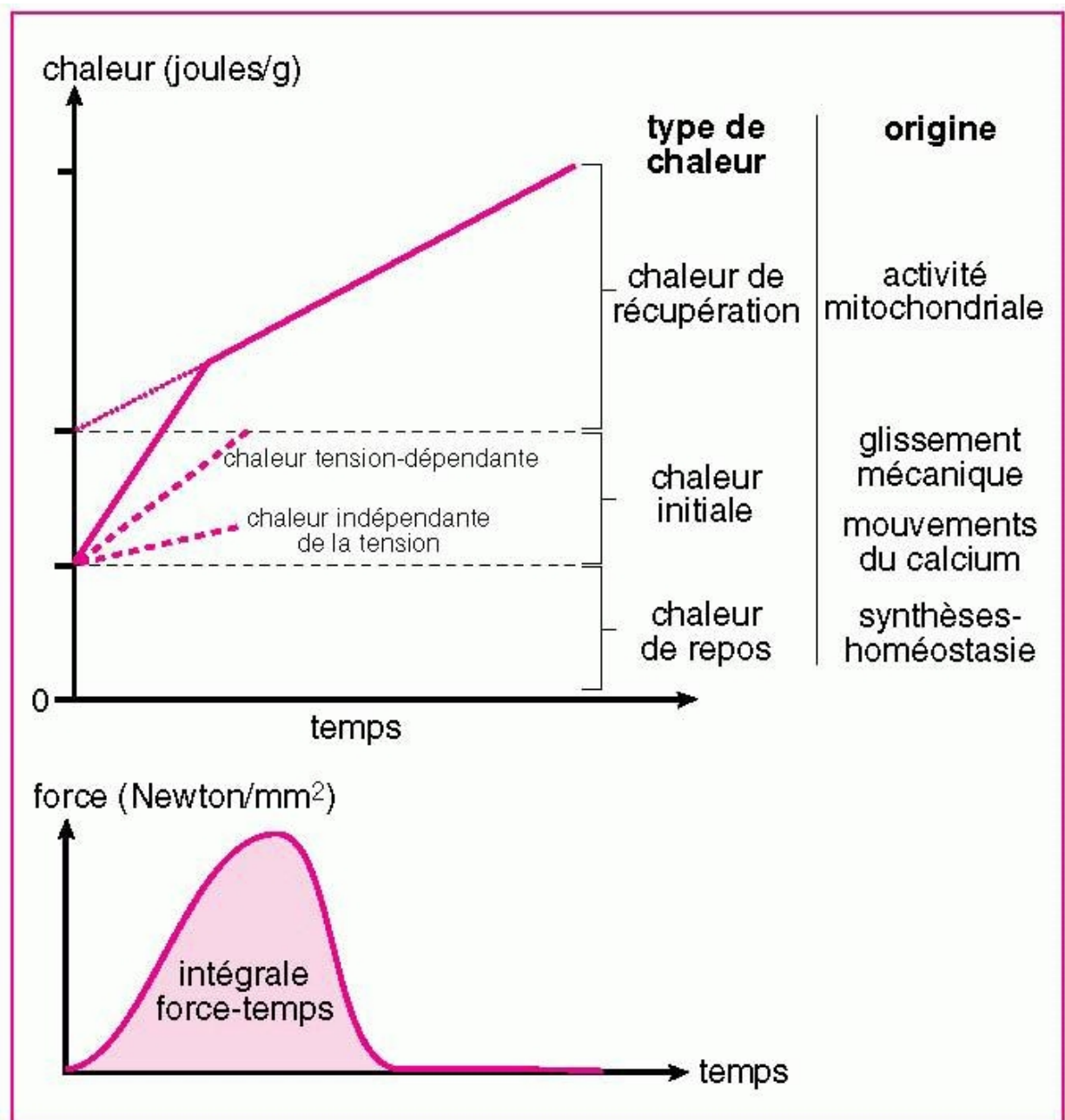


Figure 4.12 Économie myocardique. Ce schéma, redessiné à partir du travail de

l'équipe d'Alpert, montre: en bas, une courbe en fonction du temps de la force développée par un muscle cardiaque; au-dessus figure en trait plein la chaleur produite par ce même muscle pendant qu'il se contracte. Cette chaleur, mesurée par une thermopile, peut être subdivisée d'une part en une chaleur indépendante du mouvement mécanique d'autre part en une chaleur dépendante de la tension. On peut obtenir cette subdivision en effectuant les mesures en présence ou en l'absence de substances comme le mannitol ou le BDM qui arrêtent l'activité mécanique tout en préservant les mouvements calciques. D'après B. Swynghedauw, Le Cœur, op. cit.

Aspects métaboliques

Le myocarde est un organe aérobie parce que le métabolisme aérobie est le seul capable de fonctionner en permanence, sans période de récupération excessive, et de répondre à une demande soutenue. Normalement, la quasi-totalité de l'énergie utilisée a une origine mitochondriale; ce n'est que dans des conditions très particulières, comme l'hypoxie chronique, que l'énergie produite par des mécanismes anaérobies joue un rôle important.

L'énergie consommée par le cœur provient essentiellement des acides gras circulants (surtout l'acide oléique chez l'homme) libres ou estérifiés sous forme de triglycérides, et dans une moindre proportion du glucose et du lactate (Tab. 4.4). Ces préférences varient en fonction de leur concentration plasmatique, car leur pénétration dans les cellules myocardiques dépend beaucoup du gradient qui existe entre les concentrations intra- et extracellulaires. Au cours de l'exercice, le substrat préférentiel devient le lactate dont la production par le muscle squelettique augmente. Ces substrats sont captés à partir de la circulation par le sinus coronaire et l'on peut, chez l'homme, mesurer la consommation myocardique en mesurant les différences artérioveineuses en substrat ou en oxygène. Des tables permettent de convertir le substrat consommé en ATP produit ou en oxygène consommé. Ils sont tous transformés par le métabolisme intracellulaire pour former dans les mitochondries de l'eau, du CO₂ et de l'ATP, qui sera la forme ultime de l'énergie directement utilisable.

Conditions	Substrat			
	Glucose	Lactate	AGNE	Triglycérides
Jeûne	< 30%	10%	60%	10%
Repas riche en sucre	70%	30%	0	0
Repas riche en graisses	10%	10%	30%	50%
Exercice intense	15%	60%	20%	0

Les acides gras libres non estérifiés diffusent à travers la membrane

phospholipidique en fonction de leurs gradients avant d'être transportés dans les mitochondries pour y subir l'oxydation phosphorylante. La concentration en ATP est autorégulée. Cette autorégulation est contrôlée par l'intermédiaire de l'oxydation phosphorylante: l'augmentation du travail cardiaque va en effet accélérer l'oxydation phosphorylante en diminuant la concentration en ATP et en augmentant celle d'ADP; elle va également augmenter le rapport $\text{NADH}/\text{NADH}_2$; enfin, elle va être associée à une élévation du calcium cytosolique, lequel joue aussi un rôle activateur sur le processus. Ceci explique également pourquoi le travail cardiaque augmente la consommation d'oxygène et pourquoi cette dernière reflète mole à mole la production d'ATP.

Le glucose pénètre dans les cellules myocardiques à la fois sous l'effet du gradient de concentration et grâce à l'insuline. La densité du myocarde en récepteurs de l'insuline est élevée. Le glucose fournira sous forme d'ATP une énergie à la fois aérobie et anaérobie.

L'ATP, on l'a déjà vu, est la forme d'énergie directement utilisable par les protéines de la contraction et les protéines membranaires directement responsables des transferts d'énergie. Elle est mise en réserve dans les myofibrilles sous forme de créatine phosphate, directement retransformable en ATP en cas de besoin par la créatine phosphokinase qui est un dimère polymorphe situé dans les myofibrilles elles-mêmes.

Croissance du myocarde

Comme tous les tissus, le myocarde se renouvelle, mais il se renouvelle assez lentement puisqu'il y a environ 10% des protéines du cœur qui se renouvellent tous les jours. Cette vitesse peut s'accélérer au cours de la croissance c'est-à-dire au cours de l'embryogenèse, à l'exercice et dans de nombreuses maladies cardiaques. La concentration en protéines d'un tissu résulte d'un équilibre entre les mécanismes qui fabriquent la protéine et ceux qui la détruisent. La lyse des protéines est le fait d'enzymes, les protéases, qui existent dans le cœur.

Les protéines doivent leur forme et donc leur fonction à leur composition en acides aminés; l'arrangement des acides aminés qui composent toutes les protéines est héréditaire. Cet arrangement est transmis par l'acide désoxyribonucléique (ADN), lui-même composé de nucléotides qui forment le code génétique. La synthèse protéique est régulée à plusieurs niveaux: 1) au niveau transcriptionnel, dans le noyau, grâce à des facteurs transcriptionnels qui sont des protéines ayant chacune une affinité pour une séquence d'ADN particulière faisant partie du gène et située en amont de la séquence codante. Ces facteurs transcriptionnels sont spécifiques d'un tissu donné. Les récepteurs nucléaires des hormones liposolubles, comme ceux de la thyroxine ou de l'aldostérone, sont des facteurs transcriptionnels; ils existent dans le myocarde, et ces deux dernières hormones peuvent jouer un rôle trophique important. La régulation de la synthèse protéique dans le myocarde est le fait d'un certain nombre d'hormones dont la thyroxine et les catécholamines; 2) la régulation peut être posttranscriptionnelle et s'exercer au niveau de la traduction des protéines dans le cytoplasme; ce niveau est encore mal exploré dans le myocarde; 3) le travail cardiaque joue un rôle trophique majeur: le cœur s'hypertrophie à l'exercice ou dans certaines maladies au cours desquelles le

travail cardiaque est augmenté en permanence, comme l'hypertension artérielle. La régulation y est sûrement transcriptionnelle, mais il est possible qu'elle soit aussi posttranscriptionnelle.

La contraction du myocyte est liée au glissement de deux types de filaments, épais, contenant de la myosine, minces, formés d'actine, de tropomyosine et de troponines. Ces dernières contrôlent la contraction et la relaxation initiales. La myosine a une activité ATPasique. L'ATP fournit l'énergie nécessaire à la contraction. La diminution de sa concentration favorise la contraction. La contraction cardiaque dépend de la charge, de l'effet inotrope, de la nature des protéines qui est déterminée génétiquement. La relation tension-longueur du muscle cardiaque en activité ressemble à celle du muscle squelettique mais l'augmentation de tension à faible longueur est plus rapide. Par ailleurs, le myocarde ne fonctionne pas sur la partie descendante de cette relation et, de plus, la relaxation n'est pas totale. La longueur initiale de la fibre définit sa précharge. La postcharge, caractérisée par sa vitesse maximale, à précharge donnée, correspond à celle développée pendant la contraction. L'inactivation des myofilaments, donc la relaxation, dépend du départ du calcium des filaments et de l'augmentation de [ATP], elle est d'autant plus rapide que la contraction a été elle-même rapide. La chaleur produite est liée à la consommation d'ATP qui fournit, l'énergie d'une part aux transports ioniques, d'autre part à la contraction elle-même. Le métabolisme est normalement aérobie; les substrats principaux au repos sont les acides gras, à l'exercice le lactate. La concentration en ATP est autorégulée. Le renouvellement des protéines du myocarde est relativement lent; la synthèse en est régulée au niveau transcriptionnel par des hormones (thyroxine, catécholamine) et post-transcriptionnel par d'autres facteurs moins connus. Le travail cardiaque joue un rôle trophique majeur.

Retour au début

LE CŒUR EN TANT QUE POMPE

La distinction classique entre fonction muscle et fonction pompe est largement théorique, dans la mesure où in vivo dans le myocarde les conditions de précharge et de postcharge, et même le degré d'inotropisme, varient continuellement. De plus, in vivo, la précharge dépend des conditions de la relaxation active et de la compliance passive, alors que la postcharge dépend de la viscosité du sang, des résistances périphériques, de la compliance artérielle et des ondes du sang en retour. On sait enfin depuis peu, pour compliquer le problème, que la sensibilité des protéines contractiles varie avec le degré d'étirement, c'est-à-dire que cette donnée n'est pas fixe au cours du cycle contractile. Faire exactement coïncider les deux chapitres est donc impossible, et on ne pourra dans cette section que rappeler ou souligner les correspondances tout en gardant en mémoire les remarques précédentes.

Le débit cardiaque est le produit de la fréquence par le volume d'éjection systolique. Assurer le débit cardiaque est, avec la fonction endocrine (mais cette dernière est très nettement secondaire), la seule fonction du cœur. Le

débit cardiaque est celui d'une pompe qui fonctionne de façon intermittente au cours d'un cycle, le cycle cardiaque.

Cycle cardiaque

Cycle cardiaque

À chaque battement, les deux ventricules se contractent de façon synchrone (c'est la systole) et se vident en partie de leur sang par l'aorte ou l'artère pulmonaire, puis ils retournent à leur état relaxé initial (c'est la relaxation active). Il s'ensuit un état au cours duquel les ventricules se remplissent en deux temps. La définition de la diastole, on le verra, est un peu plus complexe (Fig. 4.13).

La systole commence à la fermeture des valves mitrale et tricuspide, et comprend deux parties:

1) la contraction isovolumétrique: le ventricule se met d'abord en tension très rapidement avant ouverture des valves aortiques, c'est-à-dire sans postcharge, puisque la charge contre laquelle le VG doit travailler est la pression aortique (ou plus précisément l'impédance aortique; voir *infra*: «Couplage avec le système vasculaire»). La précharge est ici le volume intraventriculaire télédiastolique. On peut, tout au moins en théorie, mesurer à ce moment $V_{\max}$, la vitesse de raccourcissement pour une charge nulle; 2) le sang est ensuite expulsé dans l'aorte et les orifices coronaires, ou dans l'artère pulmonaire. Les pressions systoliques intraventriculaires et artérielles augmentent en parallèle, et le volume des ventricules diminue jusqu'à ce que les valves aortiques ou pulmonaires se referment;

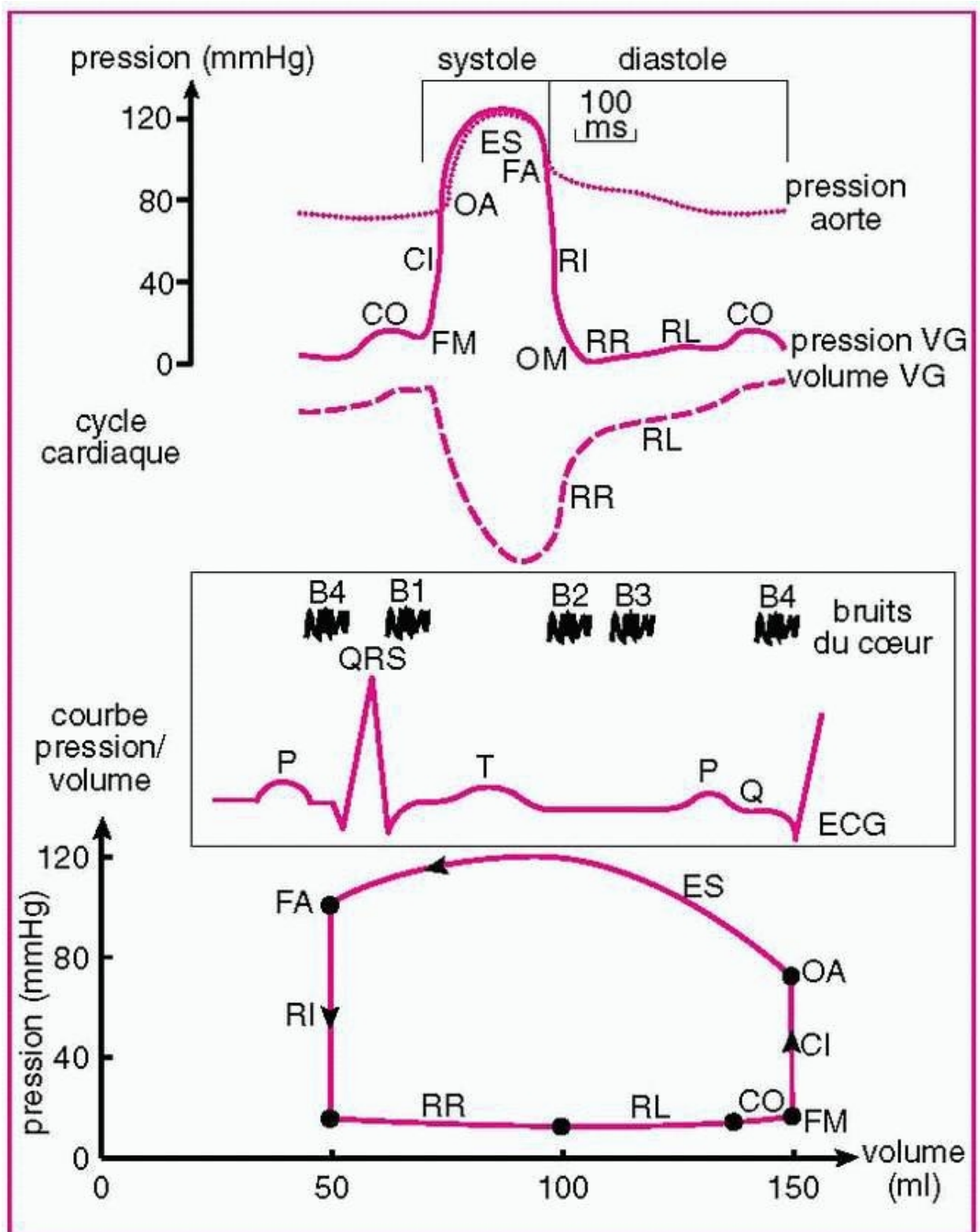


Figure 4.13 Cycle cardiaque et courbe pression/volume juxtaposées. Au-dessus, le cycle cardiaque avec, de haut en bas: pressions aortiques et ventriculaires gauche, volume du VG, bruits du cœur et ECG. P, Q, R, S, T qualifient les accidents de l'ECG selon la nomenclature internationale. En bas, courbe pression/volume du VG au cours du cycle cardiaque. FM: fermeture des valves mitrales; CI: contraction isovolumique (durée chez l'homme en secondes: 0,05); OA: ouverture des valves aortiques; ES: éjection systolique (0,22 s); FA: fermeture

des valves aortiques; RI: relaxation isovolumique (0,12 s); OM: ouverture des valves mitrales; RR: remplissage rapide (0,11 s); RL: remplissage lent, ou diastasis (0,19 s); CO: contraction des oreillettes (0,11 s). Durée de la systole: 0,27 s. Durée de la diastole: 0,53 s. D'après B. Swynghedauw, *Le Cœur*, op. cit.

La relaxation présente des particularités propres au myocarde et comprend plusieurs étapes successives:

1) la relaxation cardiaque est différente de la relaxation du muscle squelettique, puisque *in vivo* les sigmoïdes aortiques ou pulmonaires se referment avant que ne s'ouvrent les valves auriculoventriculaires. La relaxation est donc d'abord isovolumétrique et ce n'est qu'ensuite que le ventricule se remplit et donc que la fibre s'allonge;

2) l'ouverture des valves auriculoventriculaires survient dès que la pression ventriculaire est inférieure celle des oreillettes. Il s'ensuit une phase dite de remplissage rapide au cours de laquelle le VG se remplit par succion. Le remplissage dépend ici essentiellement de la rigidité du ventricule (la rigidité est l'inverse de la compliance); un ventricule fibreux se remplira moins bien;

3) la diastasis est par définition une phase au cours de laquelle pressions et volumes se modifient peu. C'est la phase dite aussi de remplissage lent qui ne joue un rôle significatif que dans les cycles cardiaques particulièrement longs;

4) la systole auriculaire survient tardivement à la fin de la diastole, elle complète le remplissage ventriculaire, et peut, dans certains cas, en particulier au cours de la sénescence, compenser une diminution du remplissage rapide.

Ainsi, sur le plan chronologique, la diastole commence à la fermeture des valves aortique et pulmonaire, et c'est la définition la plus habituelle. Cette définition inclut dans la diastole la relaxation active isovolumétrique. Cependant, pour d'autres, la diastole commence après l'ouverture des valves auriculoventriculaires, et dans ce cas on entend par systole tout ce qui est actif, contraction et relaxation active.

Il n'y a pas synchronisme parfait entre ventricule droit et ventricule gauche. La fermeture de la valve tricuspide est en effet en retard sur celle de la mitrale, l'ouverture de la valve pulmonaire est un peu en avance sur celle de l'aorte, et sa fermeture est en retard ($< 0,04$ s). De ce fait, la contraction, et aussi la relaxation isovolumique est plus courte à droite qu'à gauche.

Auscultation cardiaque

L'auscultation, complétée par le phonocardiogramme, permet de percevoir la fermeture, puis l'ouverture des valves mitrales et tricuspides qui correspondent respectivement au 1^{er} puis au 2^e bruit du cœur (B1, B2). Le remplissage rapide et la contraction des oreillettes peuvent être audibles et correspondent au 3^e et au 4^e bruit du cœur. Un reflux pathologique dans le ventricule à travers des valves aortiques incontinentes va provoquer la formation d'un souffle diastolique qui prolongera B2; au contraire, un rétrécissement de l'orifice aortique va produire un souffle méso-systolique juste après l'ouverture aortique et décalé dans le temps par rapport à B1.

Méthodes d'exploration

De multiples techniques d'imagerie ou d'enregistrement permettent d'étudier ce cycle avec une très grande précision. L'échocardiographie dessine les cavités et les valves; elle est complétée par l'écho-Doppler qui permet de mesurer la vitesse des flux. Il y en a normalement trois: le flux d'éjection systolique, le flux de remplissage rapide (onde E) en début de diastole et le flux dû à la contraction des oreillettes après le diastasis (onde A). Le volume du cœur peut aussi être mesuré de façon non invasive en utilisant l'échocardiogramme et des méthodes utilisant des traceurs radionucléaires qui consistent à marquer les globules rouges avec un isotope radioactif à la fois sans danger, car ayant une demi-vie extrêmement brève, et suffisamment radioactif pour permettre des comptages externes sur la poitrine du sujet. On peut aussi visualiser les cavités cardiaques par une autre technique non invasive, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Fig. 4.14).

Les techniques hémodynamiques basées sur la mesure des pressions intracavitaires ne sont plus invasives; des progrès récents en matière de capteurs permettent d'en faire des techniques de référence. La cinéangiographie, qui est plus invasive et utilise un produit de contraste, permet des mesures très précises, planimétriques, des asymétries éventuelles de la cavité cardiaque.

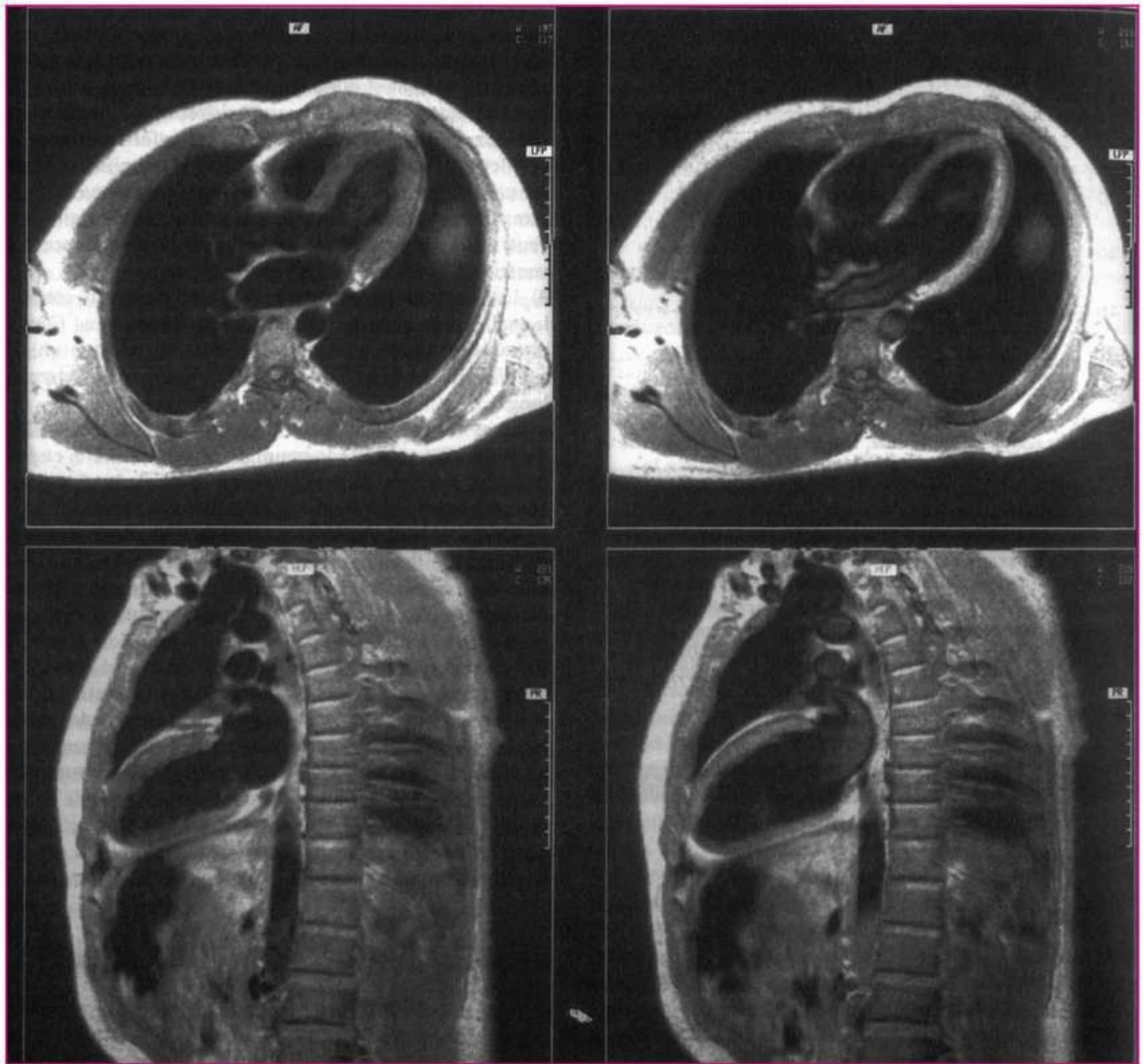


Figure 4.14 Images cardiaques obtenues en imagerie par résonance magnétique (IRM). À gauche: cœur en systole. Le ventricule est contracté et l'oreillette dilatée. À droite: diastole. L'oreillette se vide dans un ventricule dilaté. En haut: coupe selon un plan horizontal montrant les deux ventricules et les deux oreillettes. La paroi du ventricule gauche est plus épaisse et l'oreillette droite est moins bien visible que la gauche. En bas: plan vertical. On voit le ventricule gauche et l'oreillette gauche avec au-dessus en coupe et de bas en haut l'artère pulmonaire gauche et la partie horizontale de la crosse aortique. Document de l'unité IRM du CHU de Dijon, dû à l'obligeance du Pr. F. Brunotte et du Dr. P. Walker.

Ces diverses méthodes permettent la mesure de la fraction d'éjection (FE), laquelle est le pourcentage du volume télédiastolique éjecté à chaque systole. $FE = [\text{volume télédiastolique} - \text{volume télésystolique} / \text{volume télédiastolique}] = 55-75\%$. C'est un des index de fonction cardiaque les plus utilisés en cardiologie.

Les premières méthodes de mesure du débit cardiaque reposent sur le principe de Fick: la quantité de substance captée par un organe est égale à la

différence artérioveineuse de concentration de cette substance $\times$ débit sanguin. Si l'on prend l'oxygène comme substance, on peut énoncer que la consommation d'oxygène par l'organisme entier est égale à la différence entre les concentrations en oxygène de l'artère pulmonaire et des artères périphériques $\times$ débit cardiaque. Il faut donc, pour connaître ce dernier, connaître, outre la consommation d'oxygène, les concentrations en oxygène d'une artère périphérique et de l'artère pulmonaire, ce qui nécessite la mise en place d'un cathéter pulmonaire. Ils peuvent également être mesurés par l'étude de la dilution d'un indicateur, colorant ou radioactif: le débit cardiaque sera égal au rapport de la quantité injectée sur la concentration moyenne de l'indicateur dans le sang artériel au cours d'un seul passage à travers le cœur.

Mesures de vitesse.

La vitesse maximale à laquelle s'élève la pression intraventriculaire pendant la période de contraction isovolumétrique, qui sépare la fermeture des valves mitrales et l'ouverture des valves aortiques, se mesure couramment en dérivant la pression par rapport au temps. Le dP/dt max est un bon index de contractilité, mais d'utilité assez limitée car il dépend de très nombreux paramètres, et en particulier il est directement proportionnel à la pression intraventriculaire. La vitesse de relaxation peut aussi être évaluée par le dP/dt min, avec les mêmes réserves que pour le dP/dt max, pendant la phase de relaxation isovolumétrique qui sépare la fermeture des valves aortiques et l'ouverture des mitrales.

La vitesse de raccourcissement de la fibre (V_{ce}) telle qu'elle est calculée en pratique tient compte de ce dernier paramètre puisqu'elle est égale au $(dP/dt \text{ max})/28 P$, dans lequel 28 représente la constante d'élasticité du muscle telle qu'elle est mesurée *in vitro* sur du muscle papillaire, et P est la pression intraventriculaire.

Courbe pression/volume (loi de Starling)

La relation pression/volume (P/V) est illustrée figure 4.13 en bas. Cette courbe est la version pompe de la courbe tension/longueur de la figure 4.10. Les événements du cycle cardiaque s'y déroulent dans le sens inverse des aiguilles d'une montre: juste après la fermeture des valves mitrales, la mise en tension se fait à volume (ou longueur) constant, le volume étant ici le volume télédiastolique. Le volume diminue dès l'ouverture des valves aortiques - on peut donc commencer ici à mesurer la compliance systolique ($\Delta V/\Delta P$) - pendant que la pression systolique continue encore à monter. À la fin de la systole, après fermeture des valves aortiques, la pression chute à volume constant et ce n'est qu'après ouverture des valves mitrales que la pression diastolique peut commencer à monter - on peut commencer ici la mesure de la compliance diastolique. La relation P/V représente le travail externe du myocarde, lequel peut schématiquement augmenter soit lorsque la quantité de sang à éjecter s'accroît, c'est le cas dans les surcharges de volume, soit lorsque les résistances à l'éjection du sang sont augmentées, c'est le cas dans les surcharges de pression (Fig. 4.15).

La courbe P/V peut être répétée, chez un même sujet, en faisant varier les

conditions de charge ce qui met en jeu la loi de Starling. Cette loi dit simplement qu'en dehors de toute innervation par le système nerveux autonome, le cœur va spontanément éjecter autant de sang qu'il en reçoit... Heureusement, on imagine mal l'inverse; encore fallait-il le montrer, le dire, et l'expliquer, ce qui n'est pas encore complètement fait. On peut exprimer cette loi autrement et prédire le volume de sang éjecté à chaque systole pour différentes pressions veineuses, c'est-à-dire pour différentes pressions de remplissage, ou pour des volumes télédiastoliques croissants, ou encore pour des degrés de dilatation ventriculaires télédiastoliques croissants (Fig. 4.16). L'expérience inverse montre que le volume télédiastolique augmente en réponse à une élévation de la pression d'éjection.

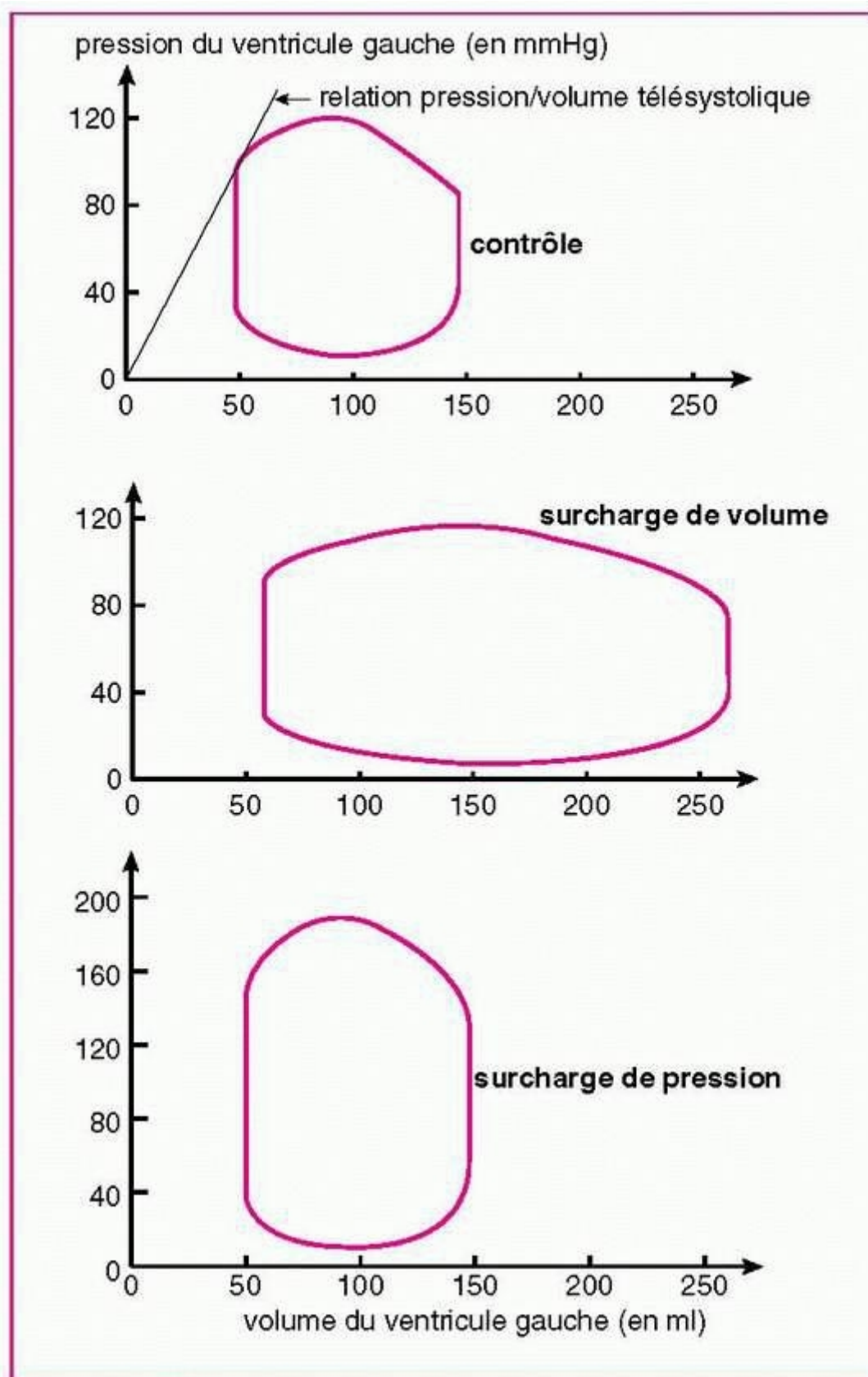


Figure 4.15 Courbes pression/volume: aspect normal et au cours d'une surcharge de pression ou de volume. La surface de cette courbe, en mmHg par ml, correspond au travail cardiaque externe. Cette courbe est en fait un analogue de la courbe tension/longueur, si ce n'est que la pression n'est pas

exactement une tension, ni le volume une longueur. Noter aussi que la contraction cardiaque ne commence pas à une pression zéro; il y a une pression diastolique qui n'est pas égale à zéro, et il existe toujours une légère précharge sur le muscle cardiaque, même au repos. Dans une surcharge de volume, la cavité ventriculaire est dilatée et le travail augmente par élévation du volume télédiastolique. Dans une surcharge de pression, une hypertension artérielle par exemple, le travail augmente par élévation de la pression. La droite située en haut (contrôle) représente la relation pression-volume téléstolique, qui est déterminée par le niveau de contractilité (voir aussi Fig. 4.16). D'après B. Swynghedauw, *Le Cœur*, op. cit.

La pression téléstolique donne un meilleur aperçu de la fonction contractile que la pression systolique maximale. Si l'on dresse les courbes P/V d'un ventricule se contractant contre des postcharges variables, on obtient des familles de courbes avec lesquelles il est possible de dessiner une courbe au moyen des différents points pression-volume téléstoliques (Fig. 4.16). Cette courbe est à peu près rectiligne dans sa partie physiologique, ce qui permet de définir l'élastance maximale téléstolique du myocarde, EDPV en mmHg/ml. Elle constitue le moyen le plus fiable de déterminer *in vivo* l'état inotrope, et elle est d'autant plus pentue que cet état est plus marqué. La surface comprise entre EDPV et la courbe P/V en systole correspond à l'énergie potentielle, en particulier élastique. La somme travail externe + énergie potentielle est linéairement corrélée à la consommation myocardique d'oxygène.

La courbe pression/volume télédiastoliques est la correspondance de la courbe tension passive/longueur et donne une idée du degré de rigidité du ventricule; on y reviendra.

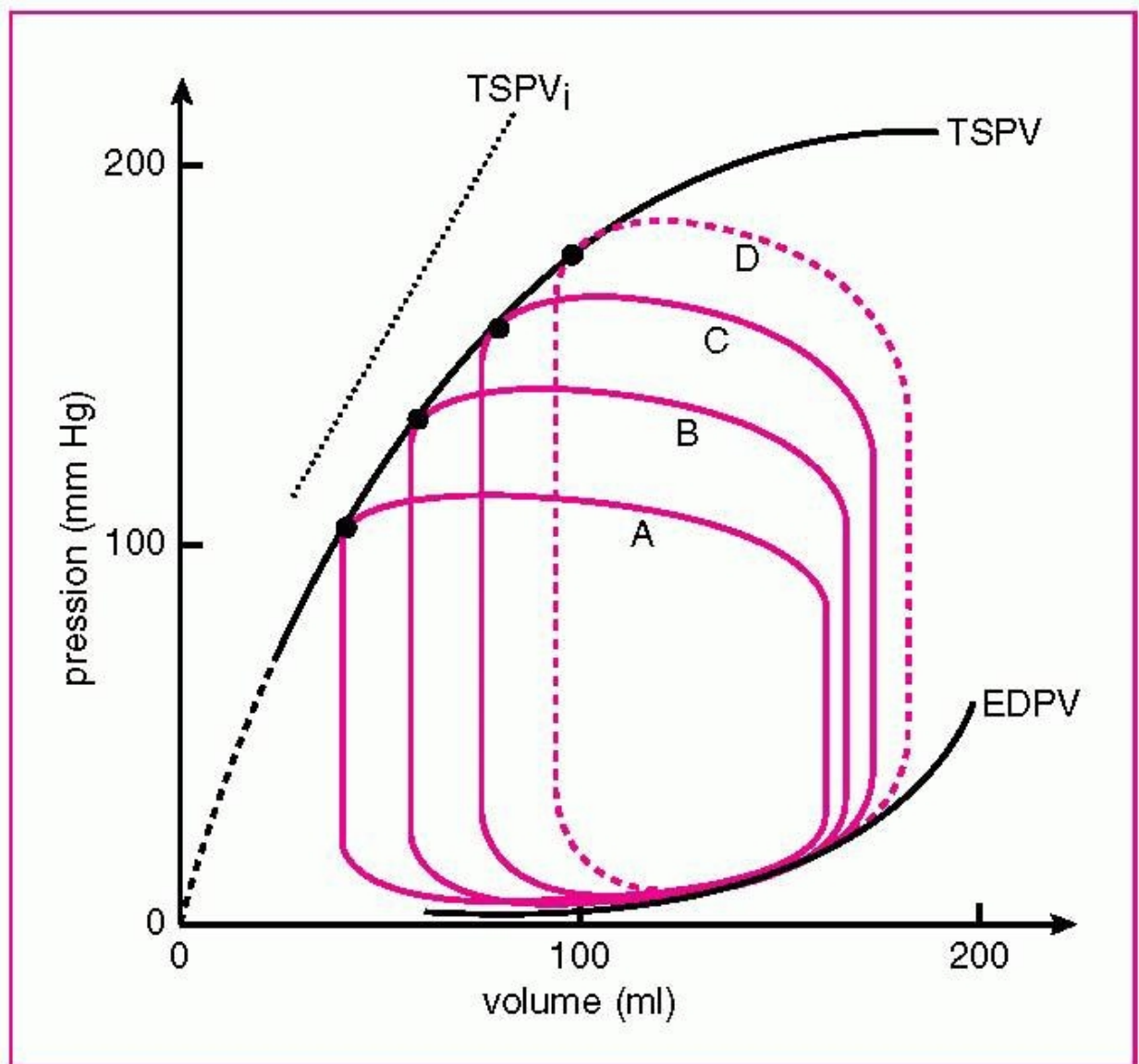


Figure 4.16 Courbes pression/volume télésystoliques à différents volumes. Plusieurs courbes pression/volume, A, B, C, D ont été établies expérimentalement par perfusion ou par saignée, ou cliniquement au moyen de vasodilatateurs. Ces courbes sont les mêmes que celles des figures 4.13 en bas et 4.15. Les points noirs sont situés en fin de systole. La courbe TSPV, curvilinéaire, est la courbe d'élastance systolique maximale; dressée avec ces points noirs, elle permet la meilleure approximation de la contractilité que l'on puisse faire sur le cœur entier. Elle est décalée vers le haut en cas d'hypercontractilité, comme après injection d'un inotrope (TSPVi). EDPV est la courbe dressée avec la relation pression/volume télédiastolique. D'après B. Swynghedauw, *Le Cœur*, op. cit.

Contrainte pariétale et ses relations (loi de Laplace)

La principale différence entre l'organe entier et la fibre est bien entendu due au fait que le cœur est un cylindre qui éjecte un liquide et pas une fibre qui soulève une masse. La force qui tendra à écarter les deux moitiés d'une sphère imaginaire constituant le ventricule s'appelle contrainte (*stress*). Une contrainte

est une force qui s'exerce sur une surface, elle s'exprime en dynes par cm². Une contrainte pariétale (*wall stress*) est une force exercée sur une circonférence (Tab. 4.2 , 4.5 et 4.6).

Masse: en g ou kg

Force: en Newtons, pas en g. Un N = 1 kg.m/s² = 1 Joule par mètre.

Pression: force par unité de surface, en Pascals, Pa, ou en Newtons/m². 1 mmHg = 1330 dynes par cm², 1 cm d'eau = 980 dynes par cm². Une pression de 93 mmHg correspond à 12 400 Newtons par m² ou à 12,4 kPa selon la formule: pression = rgh = (13,6 × 10³) (9,8) (0,093). Dans cette formule, r = gravité spécifique du fluide, g = accélération due à la gravité, h = hauteur de la colonne de fluide.

Tension: force par unité de longueur.

Énergie ou travail: en Joules (J) ou en kg.m²/s².

Puissance: en Watt (W) ou J/s. 1 W = 1 kg.m²/s³.

Fréquence: 1/s, en Herz (Hz).

Volume d'éjection: 0,100 l.

Fréquence cardiaque: 60-70 bpm.

Débit cardiaque: 6-7 l par min (0,1 l × 60).

Fraction d'éjection: 60-65%

Travail cardiaque: 1,6 J.

Pressions:

systolique maximale du VG: 120 mmHg

systolique maximale du VD: 25 mmHg

Volumes:

télédiastolique du VG: 150 ml

télésystolique du VG: 50 ml

Puissance cardiaque pour une fréquence de 60 bpm: 1,6 W

Consommation d'oxygène: 9 ml pour 100 g par min.

La loi de Laplace dit que la force qui tend à séparer l'une de l'autre les deux moitiés d'une paroi est proportionnelle à la pression et au rayon et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la paroi (Fig. 4.17). L'hypertrophie cardiaque est donc nécessaire au maintien d'une contrainte pariétale normale dans les cas où la pression est élevée. La relation entre contrainte pariétale et fraction éjectée est un excellent index de contractilité. Cette notion a beaucoup de conséquences pharmacologiques.

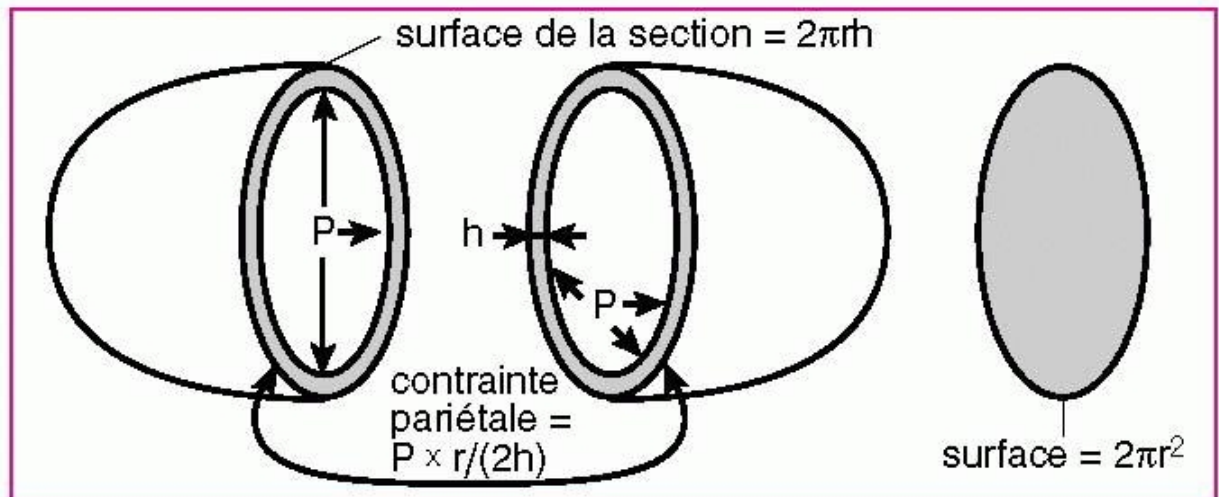


Figure 4.17 Loi de Laplace. Cette loi permet de calculer la contrainte pariétale exercée par une pression intracavitaire sur les parois de la cavité. Dans un cylindre (donc un vaisseau), la formule est très comparable. La contrainte est ici $= P \times r / h$. P : pression intracavitaire. r : rayon. h : épaisseur de la paroi. D'après B. Swynghedauw, *Le Cœur*, op. cit.

Compliance passive du ventricule

La courbe P/V diastolique est exponentielle, ce qui veut dire que la compliance de chambre dépend d'abord du volume de la chambre mais aussi de la rigidité du tissu musculaire lui-même, indépendamment de la dimension de la cavité (Fig. 4.18). La compliance du muscle se calcule sur une courbe contrainte (σ , stress en dynes ou en g par cm^2)/élongation (strain , ϵ , qui s'exprime en % de changement à partir d'une dimension non contrainte) (Tab. 4.2 et 4.5). La distensibilité n'affecte pas la pente de la courbe P/V diastolique: un ventricule peut être distendu et avoir une compliance normale. Dans ce cas, sa courbe P/V a une pente normale, mais décalée vers le haut, ce qui veut dire que pour un même volume, la pression y sera plus élevée.

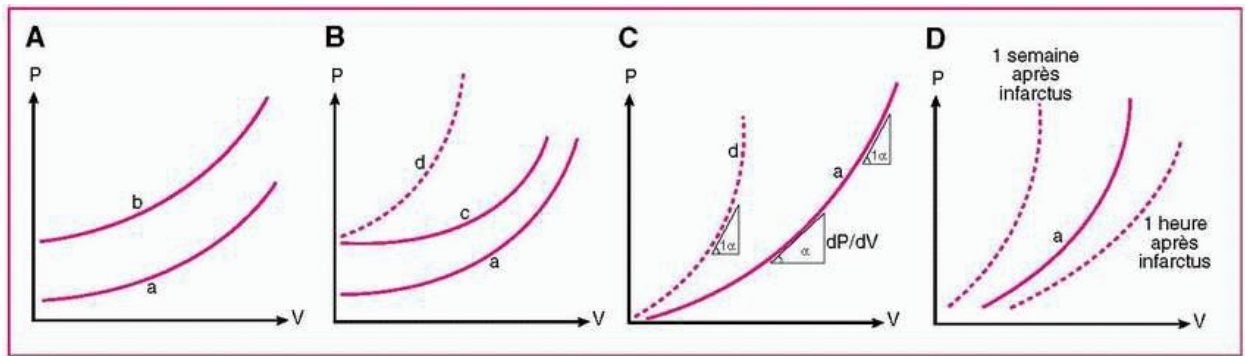


Figure 4.18 Courbes pression/volume diastolique du ventricule gauche. A. courbe a: contrôle; courbe b: compliance normale mais distensibilité diminuée. B. a: contrôle; c: distensibilité diminuée et compliance augmentée; d: distensibilité et compliance diminuées. C. a: contrôle; d: cœur plus rigide (moins compliant). La compliance est l'angle α qui correspond à dP/dV . Elle dépend du volume de la chambre chez le contrôle. D. effets d'un infarctus du myocarde. D'après B. Swynghedauw, Le Cœur, op. cit.

La compliance myocardique dépend essentiellement de la concentration en collagène de type I, et peut-être également de l'importance des liaisons existant entre les différentes molécules de collagène. Le collagène de type I est une molécule fibrillaire dont la rigidité est comparable à celle de l'acier. La densité du réseau est modifiée dans l'hypertrophie et au cours du vieillissement, et ces modifications sont associées à une diminution de la compliance ventriculaire.

Couplage avec le système vasculaire

Le cœur est une sphère qui fonctionne comme une pompe et éjecte, pour le cœur gauche, dans un système à haute pression et à faible capacitance, le système artériel périphérique. L'aorte, qui est branchée directement sur le VG, oppose peu de résistance à l'éjection systolique; la zone de résistance se situe beaucoup plus en aval au niveau du sphincter précapillaire (Fig. 4.19). L'oreillette droite se remplit à partir d'un système à faible pression et à forte capacitance, le système veineux, qui représente plus de la moitié du volume vasculaire. Entre ces deux systèmes vasculaires se trouve le lit capillaire périphérique, dont le diamètre est mille fois celui de l'aorte.

Le système pulmonaire s'intercale entre le cœur droit et le cœur gauche, mais le ventricule droit est un peu particulier puisqu'il éjecte dans un système, l'artère pulmonaire, dont la pression et l'impédance caractéristiques sont faibles. L'artère pulmonaire n'oppose pas non plus beaucoup de résistance, mais sa pression est faible car les artéioles pulmonaires n'ont pas de sphincters précapillaires comme leur contrepartie périphérique.

La charge opposée à l'éjection des ventricules est un ensemble complexe de facteurs regroupés sous le terme d'*impédance caractéristique* de l'aorte qui inclut les résistances, l'inertance du sang en aval, la compliance du vaisseau (ou son inverse, la rigidité) et enfin les ondes en retour. L'éjection systolique propulse une onde qui se heurte au front opposé par les résistances artériolaires,

lesquelles renvoient une onde en retour qui s'oppose à l'éjection systolique. Lors du vieillissement chez le sujet normal, l'impédance aortique, et donc la charge du VG, augmente parce que l'âge dilate les vaisseaux, et en particulier l'aorte, et les rend plus rigides.

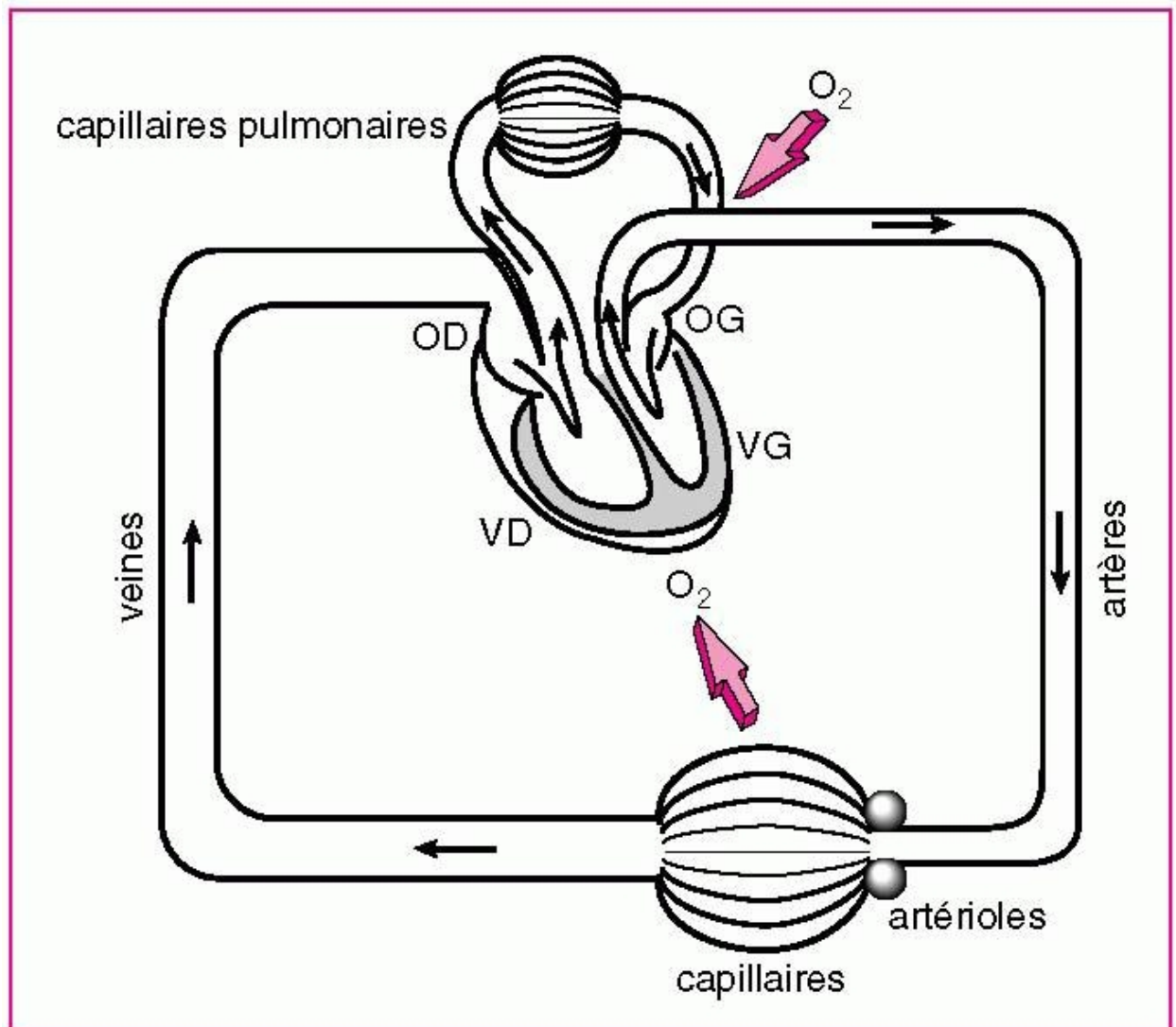


Figure 4.19 Vue schématique de la circulation. Le principal moteur de la circulation sanguine est le VG (parois épaissies) qui expulse un sang oxygéné dans la circulation artérielle dite à haute pression du fait des résistances périphériques situées au niveau des artérioles. À la périphérie, le sang délivre son oxygène pour les besoins métaboliques et ressort désaturé, c'est-à-dire pauvre en oxygène et de couleur bleue, dans les veines. Arrivé dans le cœur, il est aspiré par le VD puis se fait réoxygéner dans les deux poumons pour regagner les cavités gauches. Noter l'absence de sphincters précapillaires au niveau de la circulation pulmonaire, le volume important des veines, l'enrichissement en oxygène du sang qui a traversé les poumons et l'appauvrissement en oxygène de celui qui a traversé les capillaires périphériques. D'après B. Swynghedauw, *Le Cœur*, op. cit.

La compliance de l'aorte joue un rôle mécanique important. Lors de l'éjection, le sang va distendre l'aorte; dès l'occlusion des valves aortiques, les artères

distendues vont restituer sous forme d'énergie cinétique l'énergie potentielle qu'elles ont emmagasinée pendant la systole et revenir progressivement à leur position initiale. Ce phénomène va à la fois prolonger l'action de la pompe cardiaque, en amortir le caractère pulsatile et maintenir la pression artérielle diastolique. Le débit dans les vaisseaux restera certes encore pulsatile, mais les pulsations seront amorties et d'autant moins marquées que l'on sera plus loin du cœur.

Circulation coronaire et consommation d'oxygène

La circulation coronaire est en grande partie intramurale; c'est la première des circulations régionales. Durant la systole, la pression du ventricule gauche est un peu plus élevée que celle de l'aorte; la coronaire gauche n'est donc pas perfusée en systole et n'est perfusée qu'en diastole. À droite les choses sont différentes, car la différence de pression entre l'aorte et le ventricule droit permet une perfusion systolique de l'artère coronaire, et bien sûr, diastolique. La circulation coronaire, comme la plupart des circulations régionales est soumise au phénomène d'autorégulation, c'est-à-dire que dans des limites de pression de perfusion du réseau coronaire assez larges, le débit coronaire est inchangé, ce qui évite au myocarde les à-coups.

Le débit coronaire peut être mesuré au moyen de techniques utilisant des traceurs radioactifs comme le thallium 201 ou le xénon 133. L'arbre vasculaire coronaire peut être visualisé au moyen de la coronarographie.

Au repos, le myocarde extrait normalement 80% de l'oxygène du sang artériel coronaire et le sang du sinus veineux coronaire est presque entièrement désaturé. De ce fait, dans les conditions physiologiques de l'exercice par exemple, l'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde ne peut se faire qu'en augmentant le débit coronaire. Ceci est le fait, comme pour tout débit vasculaire, de facteurs chimiques, en particulier l'adénosine, vasodilatateur, produit de dégradation de l'ATP, et nerveux, les coronaires contenant des récepteurs α et β -adrénergiques.

Retour au début

CONTRÔLE DU DÉBIT CARDIAQUE

Le débit cardiaque est égal au produit fréquence $\times$ volume d'éjection systolique (VS) et son contrôle peut se faire à ces deux niveaux.

Le VS répond d'abord à la loi de Starling qui dit que VS sera toujours égal au volume entrant, ou que le travail cardiaque sera proportionnel à la pression (dans ce cas la courbe est exponentielle) ou au volume (relation linéaire) télédiastolique (Fig. 4.13 et 4.15). Il est ensuite contrôlé par le degré d'inotropisme, lui-même mesuré par la courbe P/V télésystolique (Fig. 4.16).

Innervation cardiaque (Fig. 4.3). Le cœur reçoit une innervation vagale et sympathique, et les terminaisons efférentes des deux types d'innervation influencent à la fois la fréquence et le VS (dans ce dernier cas par l'intermédiaire de l'inotropisme). Le sympathique a une action à la fois chronotrope β (sur la fréquence), inotrope β et α_1 et dromotrope (sur la vitesse de conduction)

positive. Le vague a essentiellement une action bradycardisante; il est accessoirement dépresseur de la contractilité.

Arc baroréflexe. Le sinus carotidien et la crosse aortique sont le siège de récepteurs sensibles à l'étirement engendré par une augmentation de la pression artérielle, lequel excite l'innervation vagale et réduit le tonus sympathique du cœur, ralentit la fréquence cardiaque, diminue le débit cardiaque, la pression artérielle et les résistances périphériques. L'arc réflexe dans sa partie afférente passe par le nerf sinusal et le nerf aortique qui suivent le trajet du glossopharyngien et du vague. Les fibres se terminent dans le noyau du tractus solitaire où s'effectue la première synapse et sont connectées avec le centre vasomoteur et le noyau dorsal du vague. Les voies efférentes sont celles du sympathique et du vague (voir plus haut).

Il existe d'autres mécanorécepteurs thoraciques et atriaux de fonctionnement plus complexe. Des mécanorécepteurs (réflexe cardiopulmonaire) ont le même effet que les barorécepteurs. Les chémorécepteurs ont surtout un effet sur la ventilation pulmonaire, et modifient discrètement la pression artérielle. L'activation des chémorécepteurs et de l'ergoréflexe (sensible au travail) a un effet inverse: ils activent le sympathique et jouent un rôle déterminant dans la genèse de l'hyperadrénergie de l'insuffisance cardiaque.

Le cycle cardiaque est constitué de la systole et de la diastole. La systole commence à la fermeture des valves auriculoventriculaires (AV) pour se terminer à celles des sigmoïdes (S). Après fermeture des valves AV avant l'ouverture des valves S, la contraction est isovolumétrique. L'ouverture des valves S est suivie d'une éjection rapide puis lente. Après fermeture des valves S, la relaxation est isovolumétrique. L'ouverture des valves AV est suivie d'un remplissage rapide puis lent (diastasis) des ventricules, complété par la systole auriculaire. La mesure des pressions dans les cavités cardiaques, ainsi que la mesure du débit cardiaque, constituent l'étude de l'hémodynamique. D'autres techniques sont moins invasives: l'échocardiographie permet la mesure du déplacement des valves et des parois des cavités, l'écho-Doppler la mesure des vitesses de flux. L'imagerie par résonance magnétique permet de visualiser les cavités cardiaques de façon dynamique; les marqueurs radioactifs fixés aux globules rouges permettent la mesure de la fraction d'éjection. La relation pression/volume du ventricule met en évidence: les propriétés de compliance ($\Delta V/\Delta P$), systolique et diastolique, la loi de Starling (le cœur, même dénervé, adapte son volume d'éjection à la précharge), l'inotropisme du ventricule par la courbe pression télésystolique/volume. Le déplacement de la courbe de compliance passive, diastolique, du ventricule est un index de distensibilité. La charge globale opposée à l'éjection des ventricules s'appelle l'impédance, faible pour le ventricule droit, plus élevée à gauche où elle dépend notamment des résistances artérielles du sphincter précapillaire et de la compliance aortique. La circulation coronaire est soumise à une autorégulation; à gauche, elle est interrompue pendant la systole. L'extraction d'O₂ du sang par le myocarde étant de 80%, l'augmentation de consommation d'O₂ par le myocarde ne peut se faire que par augmentation du débit coronaire. Le contrôle du débit cardiaque, produit du volume d'éjection (VES) par la fréquence (f), se fait en jouant sur ces deux termes. VES est dépendant de la loi

de Starling et de l'inotropisme, et la fréquence est sous le contrôle de l'innervation sympathique et parasympathique. L'arc baroréflexe de régulation de la pression artérielle met en jeu cette innervation.

[Retour au début](#)

COEUR, GLANDE ENDOCRINE

On a découvert récemment que le cœur est capable de sécréter dans la circulation des peptides régulateurs et de l'aldostérone.

Facteur atrial natriurétique et peptides analogues

Les oreillettes contiennent des granules sécrétoires dont la fonction a été découverte par un français, PY Hatt, et dont la densité augmente sous régime sodé. Ces granules contiennent plusieurs peptides, dont le principal, le facteur atrial natriurétique (FAN) est formé de 28 acides aminés. Ce peptide est formé à partir d'un précurseur qui contient 151 résidus. Le FAN est un puissant diurétique glomérulaire qui agit grâce à des récepteurs spécifiques. Il a aussi une action sur l'excrétion tubulaire du sodium. Le FAN a également un effet myorelaxant sur les cellules musculaires lisses artérielles et inhibe la sécrétion de rénine. Ses effets s'oppose sur bien des points à ceux de l'angiotensine II.

Il y a 5 fmol de FAN par ml de plasma. La concentration augmente lorsqu'il y a augmentation du volume extracellulaire et après immersion dans l'eau. Le facteur stimulant majeur est la distension des oreillettes.

Système rénine-angiotensine et chymases myocardiques

Le myocarde possède plusieurs des éléments du système rénine-angiotensine, en y incluant l'angiotensinogène, l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, des chymases de l'angiotensine I, la rénine au niveau des coronaires, les récepteurs de l'angiotensine II. Il est capable de transformer des quantités appréciables d'angiotensine I. Ces éléments sont surtout abondants au niveau des oreillettes.

Synthèse myocardique d'aldostérone

Le myocarde possède tout l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse d'aldostérone, de corticostérone et de désoxycortisostérone. Cette synthèse a lieu dans les conditions physiologiques. Elle est régulée par l'angiotensine II et la kaliémie.

[Retour au début](#)

ADAPTATIONS CARDIOVASCULAIRES À L'EXERCICE MUSCULAIRE

La réalisation d'un exercice musculaire, quel qu'en soit le type, représente une contrainte majeure pour l'organisme. Tout comme aux niveaux ventilatoire, nerveux, musculaire et ostéoligamentaire, l'exercice demande une adaptation. L'adaptation cardiovasculaire est particulièrement importante parce qu'elle est physiologiquement le facteur limitant les possibilités d'exercice.

Dans ce chapitre seront abordées les adaptations cardiovasculaires (CV) que l'on peut observer chez le sujet sain, en dehors de toute thérapeutique. Elles sont de deux types: immédiates, observées au cours de l'exercice, et à plus long terme, reflet d'un entraînement physique régulier, intense et prolongé.

Adaptations immédiates à l'exercice musculaire

Elles sont observées avant ou dès le début de l'effort puis pendant toute sa durée. Le système cardiovasculaire participe à l'augmentation de la consommation d'oxygène (O_2), traduction de l'élévation de la dépense énergétique qui accompagne tout exercice musculaire, au même titre que le système respiratoire et que le muscle squelettique. La participation de ce système à l'amélioration du transport d'oxygène se fait selon un schéma général qui comprend une adaptation centrale (mobilisation des réserves cardiaques) et des adaptations périphériques (redistribution du débit sanguin). Ce schéma général varie en fonction de nombreux facteurs propres à l'exercice (type, intensité, durée), à la posture (couché, debout), aux caractéristiques individuelles du sujet (âge, entraînement, traitement) ou à l'environnement (température, altitude).

Adaptations immédiates: schéma général

Le modèle de description choisi est un exercice dynamique, aussi appelé isotonique, d'intensité croissante, mené jusqu'à son maximum, effectué en position assise (ergocycle) par un sujet sain au niveau de la mer, en température ambiante modérée, réalisé en ventilation libre et mettant en jeu des masses musculaires importantes avec alternance de phases de contraction et de relâchement musculaire. L'intensité de l'exercice sera définie en pourcentage de la consommation maximale d'oxygène (O_{2max}).

Adaptations centrales

Elles concernent le débit cardiaque qui augmente avec l'intensité de l'exercice de façon légèrement curvilinéaire au début de l'exercice, puis linéaire lorsque l'intensité de l'exercice dépasse 40-50% de la O_{2max} (Fig. 4.20A). Cet accroissement un peu particulier est lié à l'évolution différente des composants du débit cardiaque.

La fréquence cardiaque (f). Si l'on fait exception de la tachycardie liée à la charge émotionnelle parfois observée en début d'épreuve, la fréquence cardiaque augmente de façon linéaire avec l'intensité de l'exercice (Fig. 4.20B). On peut observer un aplatissement de la courbe de fréquence cardiaque pour les derniers paliers d'exercice. L'incrément quasi immédiat de la fréquence cardiaque est lié à la levée du frein vagal. Les effets du système nerveux sympathique et de l'adrénaline médullosurrénalienne ne deviennent prépondérants que lorsque l'intensité de l'exercice dépasse 50-60% de la O_{2max} .

Le volume d'éjection systolique au repos en position assise ou debout est de l'ordre de 70-90 ml. Il augmente au début de l'exercice jusqu'à 40-50% de la consommation maximale d'oxygène, puis il plafonne (130-150 ml) au-delà (Fig. 4.20C). Il peut même diminuer un peu lorsque l'exercice est maximal. Le

volume d'éjection systolique est égal à la différence entre les volumes télédiastolique et télésystolique. Ces deux composants évoluent différemment: le volume télédiastolique augmente au début de l'exercice grâce à un retour veineux accru, puis il a tendance à diminuer à l'acmé de l'effort à cause du raccourcissement du temps de diastole. Le volume télésystolique diminue tout au long de l'exercice grâce aux effets de la loi de Starling et par augmentation de l'inotropisme (stimulation des récepteurs adrénergiques et effet inotrope de la tachycardie) et aussi à la diminution de la résistance à l'éjection ventriculaire (postcharge) par baisse des résistances périphériques.

Il devient ainsi aisé de comprendre les deux phases d'augmentation du débit cardiaque à l'exercice (Fig. 4.20A). Au début de l'effort, il augmente rapidement grâce à l'élévation concomitante de ses deux composants. Puis, pour une intensité de 40-60% de la O_{2max} , il augmente plus lentement et essentiellement par accroissement de la fréquence cardiaque.

Le débit cardiaque peut être multiplié par 6 lors d'un exercice d'intensité maximale (rappelons qu'au repos couché il est voisin de 4-6 l/min).

Par rapport au ventricule gauche, les adaptations sont un peu retardées au niveau du cœur droit. Le débit cardiaque droit est égal au débit cardiaque gauche. Les pressions auriculaires augmentent peu à l'exercice.

Adaptations périphériques

Au cours d'un exercice musculaire, l'organisme doit rétablir un équilibre entre la réponse à la majoration des besoins métaboliques des muscles actifs et le maintien d'un équilibre tensionnel global. Les adaptations périphériques varient donc selon les organes considérés.

Au niveau myocardique, le métabolisme étant quasi exclusivement aérobie, la réponse à l'augmentation de la consommation myocardique d'oxygène ne peut se faire que par l'augmentation du débit coronarien ($\times 4-5$) car l'extraction d'oxygène est déjà presque maximale au repos.

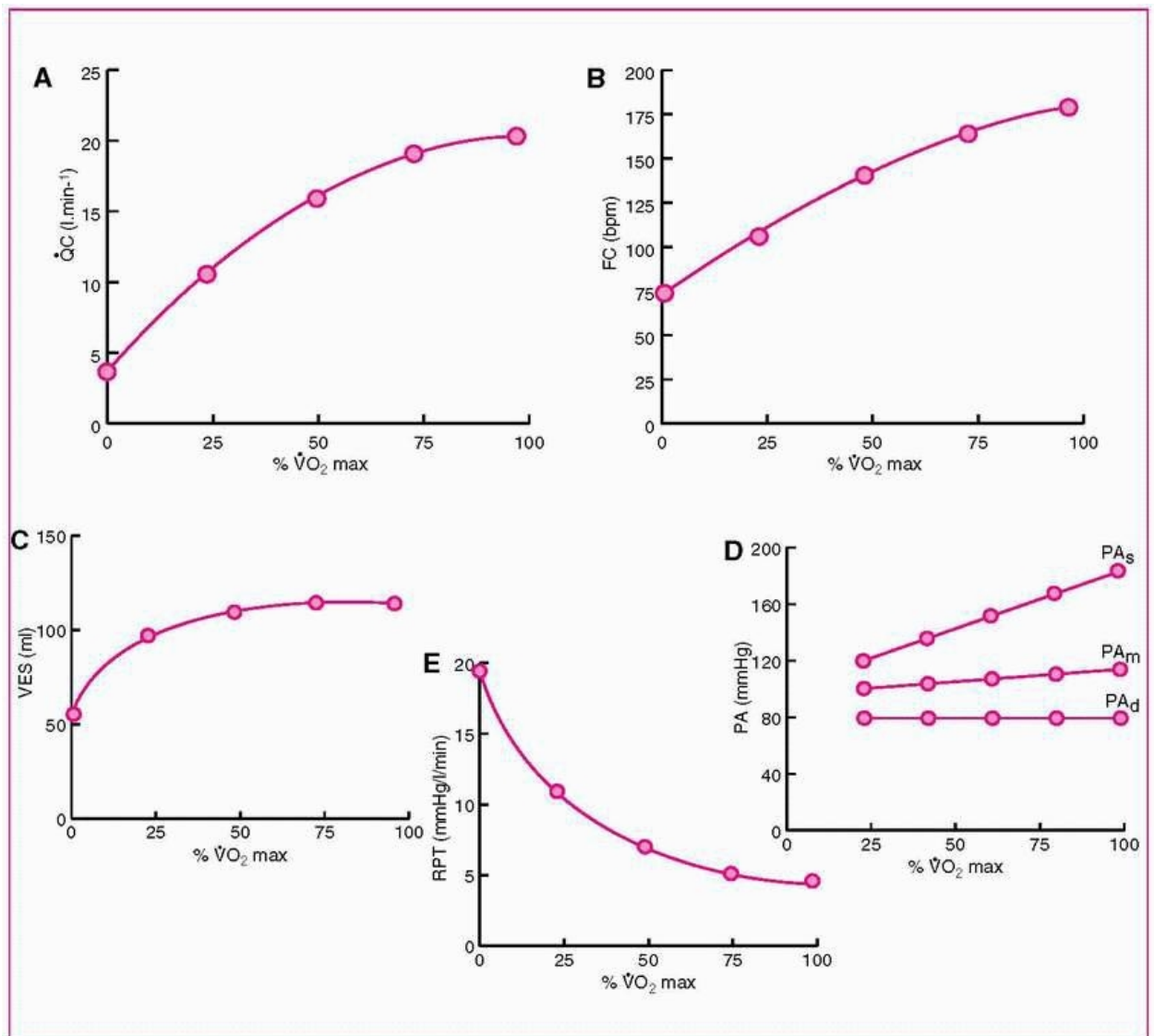


Figure 4.20 Adaptations cardiovasculaires à l'effort. Exercice dynamique sur ergocycle selon un protocole d'intensité progressivement croissante et maximale. $\dot{V}O_2 \text{ max}$ = consommation maximale d'oxygène. A. débit cardiaque ($\dot{Q}_C$); B. fréquence cardiaque (FC); C. volume d'éjection systolique (VES); D. évolution des résistances périphériques totales (RPT); E. évolution de la pression artérielle systolique (PA_s), diastolique (PA_d) et moyenne (PA_m). D'après Carré, 1988.

Au niveau des muscles actifs (squelettiques, respiratoires, diaphragmatiques), il y a globalement baisse des résistances périphériques; combinée à l'augmentation du débit cardiaque, elle va permettre un apport sanguin suffisant. Cette diminution des résistances périphériques est graduée en fonction de l'intensité de l'exercice (Fig. 4.20D). Elle est liée à l'augmentation du diamètre des artérioles précapillaires et à l'ouverture de nouveaux capillaires. La régulation de ces adaptations est double: nerveuse et humorale. La vasodilatation rapide et initiale dépend de la régulation nerveuse: action des nerfs sympathiques «vasodilatateurs» par l'intermédiaire de l'acétylcholine et activation des terminaisons des fibres nerveuses non myélinisées par les métabolites locaux avec adaptation réflexe des résistances vasculaires

(baroréflexes, chémoréflexes, récepteurs cardiopulmonaires...).

Secondairement, la vasodilatation dépend des effets des métabolites locaux sur l'endothélium, qui prédominent sur l'effet vasoconstricteur des catécholamines sur les récepteurs α_2 . Cette vasodilatation va augmenter le débit sanguin local (de 4 à 8 ml/min/100 g au repos à 100 à 200 ml/min/100 g à l'exercice maximal) et favoriser les échanges avec la cellule musculaire en diminuant la distance de diffusion et en augmentant le temps de transit moyen du sang. Dans un muscle en activité, il existe une hétérogénéité spatio-temporelle des débits sanguins locaux: toutes les unités capillaires ne sont pas dilatées simultanément mais alternativement. Le débit sanguin musculaire n'est donc jamais maximal. Cette hétérogénéité joue un rôle majeur dans le maintien de l'équilibre tensionnel de l'organisme à l'exercice.

Au niveau des organes inactifs, des ajustements circulatoires s'installent. Ils favorisent l'augmentation du débit sanguin musculaire tout en participant au maintien de la pression artérielle de l'organisme. Au début de l'exercice, on observe une vasoconstriction globale sous l'influence du système sympathique, puis secondairement les adaptations varient selon les organes. Dans le poumon, l'augmentation modérée des pressions va permettre l'ouverture d'artérioles et de capillaires inutilisés au repos et favoriser l'homogénéisation du rapport ventilation/débit sanguin. La pression sanguine au niveau du capillaire pulmonaire augmente modérément. Au niveau splanchnique, le débit sanguin diminue en valeur relative de 25% pour le foie et le rein, et de 45% pour la rate. Au niveau cutané, on observe une vasoconstriction temporaire, surtout lors des exercices de courte durée. Le débit sanguin cérébral, qui échappe à la régulation nerveuse, est maintenu stable en valeur absolue tout au long de l'exercice.

Contrôle de la pression artérielle

À l'exercice, comme au repos, la pression artérielle est régulée. Cette régulation est là aussi possible grâce au contrôle par les centres cardiocirculatoires des deux composantes de la pression artérielle: le débit cardiaque et les résistances périphériques. Au cours d'un exercice dynamique d'intensité maximale, le débit cardiaque peut atteindre des valeurs de 20-25 l/min.

Les résistances périphériques, on l'a vu, diminuent à l'exercice. À l'exercice maximal, elles peuvent être diminuées de 4-5 fois leurs valeurs de repos. Malgré cette diminution, l'importance de l'augmentation du débit cardiaque et les phénomènes de balance circulatoire entre les différents organes expliquent le maintien voire l'élévation modeste de la pression artérielle moyenne. La pression artérielle systolique augmente linéairement avec l'intensité de l'effort. La pression diastolique varie peu, et on observe donc un élargissement de la pression différentielle (Fig. 4.20E).

Adaptations immédiates: phase de récupération

Dès l'arrêt de l'exercice, la fréquence cardiaque diminue selon une courbe mono-exponentielle. Cette diminution est liée initialement à la restauration du frein vagal puis secondairement à la levée de l'action sympathique. Le débit cardiaque revient plus lentement à son niveau basal. Ceci s'explique par

l'évolution du volume d'éjection systolique qui chute un peu au tout début de l'arrêt de l'effort, puis remonte pour dépasser la valeur de fin d'exercice. Cette évolution est due aux effets des catécholamines circulantes (effet inotrope positif) et d'un meilleur remplissage diastolique. Ce dernier est favorisé grâce aux effets conjoints d'un retour veineux augmenté et de la bradycardie relative qui allonge le temps de diastole.

Au niveau périphérique, le débit sanguin musculaire diminue progressivement au fur et à mesure que les résistances périphériques retrouvent leur niveau basal. Une chute très brève de la pression artérielle systolique peut être observée juste à l'arrêt de l'exercice. Ce paramètre remonte vite pour diminuer dans un second temps plus progressivement. Les chiffres tensionnels systolique et diastolique reviennent à leurs valeurs basales en moins de 6 minutes en moyenne et restent inférieurs aux valeurs basales pendant les 3-4 heures qui suivent l'effort.

Adaptations immédiates en fonction du type d'exercice

Importance de la masse musculaire

La masse musculaire mise en jeu lors de l'exercice joue un rôle important. Lorsqu'un exercice n'est réalisé qu'avec les membres supérieurs, l'influence de la pompe musculaire est moindre, alors que les composantes nerveuse, adrénergique et statique jouent un rôle majeur. Pour un exercice dont la puissance sous-maximale est fixe, le débit cardiaque est le même que l'exercice soit réalisé avec les membres supérieurs ou inférieurs; en revanche les adaptations sont différentes. Lorsque l'exercice est mené avec les bras, la fréquence cardiaque est plus basse et le volume d'éjection systolique plus élevé. Les résistances périphériques sont moins abaissées et, par voie de conséquence, les différentes composantes de la pression artérielle sont plus élevées. Pour un exercice d'intensité maximale, la fréquence cardiaque, le débit cardiaque maximal et donc la O_{2max} sont d'autant plus élevés que la masse musculaire mise en jeu est plus importante. Les valeurs maximales de pression artérielle varient peu.

Exercice de type statique

Aussi appelé isométrique, ce type d'exercice est caractérisé par une contraction musculaire constante sans modification de la longueur du muscle (poussée contre un mur, soulèvement et maintien d'une charge lourde par exemple). Il est le plus souvent pratiqué avec une ventilation restreinte (c'est-à-dire non libre, associée ou non à une manœuvre de Valsalva). La pratique pure de ce type d'exercice est rare dans la vie courante.

Les résistances périphériques s'accroissent et les pressions artérielles systolique et diastolique s'élèvent; l'élargissement de la différentielle est minime. Les pressions qui règnent dans la petite circulation s'élèvent plus nettement que lors d'un exercice dynamique. Le niveau d'adaptation dépend plus du pourcentage de la force maximale volontaire mise en jeu que de l'importance de la masse musculaire sollicitée. L'association d'un exercice dynamique atténue partiellement ces adaptations.

Influence de la durée de l'exercice et de la posture

Chez l'homme, le rendement mécanique de l'exercice musculaire est médiocre: plus de 75% de l'énergie produite par la contraction musculaire est en effet dissipée sous forme de chaleur.

Lors d'un exercice d'intensité sous-maximale constante et de courte durée (< 45 min), après une adaptation progressive liée à la relative inertie du système aérobie, un état d'équilibre s'installe. Si l'exercice se prolonge (> 45-90 min), la thermolyse devient le problème majeur et les adaptations cardiovasculaires vont se modifier. Un phénomène de dérive des paramètres cardiovasculaires est alors observé. La fréquence cardiaque augmente progressivement pour maintenir le débit cardiaque malgré la baisse du volume plasmatique, du volume d'éjection systolique et de la pression artérielle. Ces modifications sont liées pour une large part à la baisse du volume plasmatique secondaire à la déshydratation et à la séquestration sanguine dans les plexus veineux sous-cutanés mais aussi probablement aux modifications catécholaminergiques qui accompagnent ce type d'exercice. Récemment, des études échocardiographiques ont aussi évoqué la possibilité d'une «fatigue» cardiaque avec altération de l'inotropisme cardiaque au décours des exercices de longue durée. Cette dernière perturbation est très rapidement réversible lors de la récupération.

Au repos, en position couchée, le volume d'éjection systolique est un peu plus élevé qu'en position debout (100-120 ml). Au cours d'un exercice en position couchée, le volume télédiastolique augmente nettement alors que le volume télésystolique varie peu; le débit cardiaque augmente essentiellement par l'intermédiaire de la fréquence cardiaque. La valeur maximale est légèrement inférieure à celle mesurée en position assise ou debout.

Influence de l'âge

La pente d'accroissement de la relation débit cardiaque intensité de l'exercice diminue avec l'âge. Chez le sujet âgé l'augmentation du débit cardiaque à l'effort est surtout due à une augmentation du volume d'éjection systolique secondaire à une majoration du volume télédiastolique, plutôt qu'à une accélération de la fréquence cardiaque. Le sujet âgé à l'effort est comparable à un sujet jeune sous β -bloquants. Ces différences s'expliquent par une diminution avec l'âge de la sensibilité des récepteurs catécholaminergiques, de la compliance ventriculaire et surtout de la compliance des gros vaisseaux.

La diminution de O_{2max} observée avec l'âge est surtout liée à la baisse du débit cardiaque maximal, elle-même due à la baisse de la fréquence cardiaque maximale. La formule classique: fréquence cardiaque maximale en battements par min = $220 - \text{âge} \pm 10$, qui a été établie sur ergocycle, reste la plus utilisée mais il faut en connaître les limites. Il n'est pas rare, en effet, que cette valeur soit dépassée que ce soit chez l'enfant où chez le sujet vétéran, en particulier entraîné.

Influence de l'entraînement

Lors d'un exercice d'intensité constante sous-maximale, l'état d'équilibre décrit

précédemment est atteint plus rapidement chez le sujet entraîné que chez le sédentaire. De même, la pente d'accroissement de la relation fréquence cardiaque-intensité de l'exercice (Fig. 4.20B) est plus faible chez le sportif entraîné. La fréquence cardiaque maximale est dans la plupart des cas non modifiée. Lors de la récupération, le retour à la fréquence cardiaque de repos est d'autant plus rapide que le sujet est plus entraîné. Le volume d'éjection systolique de repos et d'exercice est augmenté chez le sportif «endurant». Si les pentes d'élévation tensionnelle varient peu avec l'entraînement, la différentielle augmente plus vite chez les sportifs.

En bref, lors d'un exercice dynamique, le sédentaire accroît son débit cardiaque essentiellement par augmentation de sa fréquence cardiaque alors que le sujet entraîné majore dans un premier temps son volume d'éjection systolique, épargnant sa fréquence cardiaque pour les niveaux d'effort les plus élevés. Comme de plus la baisse des résistances périphériques est plus importante grâce à une majoration de la vasodilatation musculaire, on comprend aisément que le débit cardiaque maximal d'un athlète soit nettement supérieur à celui d'un sédentaire (30 l/min versus 20 l/min). Après un entraînement de type statique une réponse atténuée de l'à-coup tensionnel a été observée.

Effets de l'environnement

En ambiance chaude par rapport à une ambiance neutre pour une puissance d'exercice sous-maximale donnée, la fréquence cardiaque est plus élevée. La vasodilatation cutanée joue un rôle majeur. Ces phénomènes sont encore accrus en cas d'humidité laquelle va gêner l'évaporation de la sueur et donc limiter l'élimination de la chaleur. À l'inverse, en ambiance froide, pour une intensité d'effort sous-maximale donnée, la fréquence cardiaque est plus basse et le volume d'éjection systolique est augmenté par rapport à une ambiance neutre.

En altitude, la fréquence et le débit cardiaque s'accroissent plus vite à l'exercice. Les résistances périphériques diminuent moins et la pression artérielle s'élève plus. Les valeurs maximales de ces paramètres sont les mêmes qu'en plaine. En très haute altitude (> 3 500 m) la fréquence cardiaque maximale peut être diminuée.

Régulations des adaptations cardiovasculaires immédiates

Lors des exercices de type dynamique, la demande en oxygène est le stimulus principal et c'est l'adaptation du débit cardiaque qui joue le rôle majeur. Lors des exercices de type statique, le pourcentage de force maximale volontaire mis en jeu est le stimulus principal et l'adaptation se fait surtout par l'augmentation de la pression artérielle.

La régulation des adaptations est triple:

- nerveuse grâce aux systèmes parasympathique et sympathique dont la mise en jeu est à la fois centrale et périphérique. Ces deux mécanismes ont une action antagoniste et synergique qui renseigne sur l'intensité de l'exercice et la masse musculaire mise en jeu;

- humorale par l'intermédiaire des catécholamines et en particulier de l'adrénaline;

- locale grâce à l'action de métabolites, et en particulier de ceux libérés par l'endothélium vasculaire qui régulent la vasodilatation.

Adaptations à plus long terme à la suite d'un entraînement physique prolongé

Ce mode d'adaptation dépend surtout de la quantité et de l'ancienneté de l'entraînement. Il a la particularité de mettre en jeu des modifications dans l'expression du génome.

Des effets bénéfiques modestes peuvent être observés dès qu'un entraînement régulier est réalisé à raison de trois séances hebdomadaires de 30-60 minutes avec une intensité de travail comprise entre 60-80% de la O_{2max} . Le tonus sympathique basal est diminué et la sensibilité des adrénorécepteurs myocardiques et vasculaires est accrue.

Les modifications morphologiques qui sont observées au cours de ce qu'il est convenu d'appeler le «syndrome du cœur d'athlète» ne se voient que chez les sportifs de haut niveau d'entraînement, indépendamment du sexe et de l'âge. L'hypertrophie cardiaque du sportif est connue de longue date. La pratique extensive de l'échocardiographie a mis en évidence, surtout chez les spécialistes d'endurance, une hypertrophie-dilatation harmonieuse des quatre cavités cardiaques. Les modifications restent modérées. Cette hypertrophie cardiaque est assez mal corrélée à la quantité d'entraînement et à la performance sportive. Il ne semble pas exister de réelle hypertrophie cardiaque concentrique ou excentrique selon le type de sport pratiqué.

Des modifications qualitatives sont aussi observées, avec amélioration des performances myocardiques diastolique et systolique de repos et d'exercice, ce qui permet de différencier cette hypertrophie de celles observées en réponse à des situations pathologiques.

Chez l'animal entraîné, il a été observé que l'une des caractéristiques de ce type d'hypertrophie est l'existence d'une hypervascularisation musculaire qui, associée à une hypersensibilité des récepteurs catécholergiques vasculaires et à une amélioration des qualités de filtration capillaire, va favoriser l'apport d'oxygène aux muscles actifs lors de l'exercice. L'absence de fibrose associée explique la compliance diastolique normale voire supranormale, qui est probablement le caractère qui permet le mieux de distinguer l'hypertrophie cardiaque physiologique de l'hypertrophie cardiaque pathologique. Des modifications quantitatives et qualitatives de la structure moléculaire touchant l'ensemble de la cellule ont aussi été mises en évidence. Ces modifications traduisent des changements dans l'expression génétique qui ont pour but de rétablir l'équilibre thermodynamique, donc de corriger la perte de rendement énergétique résultant du surcroît de travail qu'impose au myocarde la pratique d'un exercice physique. Chez le rat entraîné à la nage par exemple, il a été observé un changement dans l'expression des isogènes codant pour la myosine cardiaque avec une réexpression de l'isomyosine V1 caractérisée par une capacité d'hydrolyse de l'ATP élevée.

Les facteurs déclenchants de l'hypertrophie liée à la pratique régulière d'une activité physique sont à la fois hémodynamiques, hormonaux et génétiques.

L'exercice musculaire entraîne une augmentation du débit cardiaque fonction de l'intensité de l'exercice. Cette augmentation, pour un exercice dynamique en position debout, est liée à celle de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection (loi de Starling, inotropisme) pour $O_2 < 40-50\% O_{2max}$ puis uniquement à la fréquence cardiaque pour des O_2 plus élevées.

L'exercice entraîne une vasodilatation sous contrôle nerveux et humoral au niveau des muscles actifs. La perfusion de certains organes ne participant pas à l'exercice est réduite par vasoconstriction (territoire abdominal). La pression artérielle est réglée: la diastolique ne varie pas, la systolique et la différentielle augmentent progressivement avec la puissance. Cet ajustement est possible grâce à la diminution des résistances systémiques, alors que le débit cardiaque augmente. À puissance identique, un exercice des membres supérieurs entraîne plus de modifications de pression artérielle qu'un exercice avec les membres inférieurs. L'exercice statique augmente les résistances systémiques et les pressions artérielles systémiques systolique et diastolique. Les exercices longs entraînent, par divers mécanismes, une diminution du volume plasmatique et une augmentation de la fréquence cardiaque. La position couchée augmente le volume d'éjection systolique qui de ce fait change peu au cours de l'exercice. Le vieillissement diminue la sensibilité des récepteurs aux catécholamines, ainsi que les compliances ventriculaires et des gros vaisseaux. L'entraînement améliore aussi bien la réponse cardiovasculaire en état stable que lors des exercices transitoires (récupération plus rapide). Le contrôle des diverses variables du système cardiovasculaire met en jeu à court terme: le système nerveux autonome, les catécholamines, les métabolites ou médiateurs musculaires. À long terme, l'adaptation à l'exercice peut mettre en jeu des modifications génétiques qui peuvent modifier aussi bien les protéines contractiles du cœur (myosine) que le métabolisme énergétique (enzymes de la glycolyse ou oxydative).

Retour au début

Lectures conseillées

Astrand PO, Rodahl K. Précis de physiologie de l'exercice musculaire. 2e éd. Paris, Masson, 1980.

Carré F. La surveillance cardiologique du sportif. Paris, Masson, 1988. Cité ici

Coraboeuf E. Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues. Am J Physiol 1978;234:H101-116. Cité ici

Coraboeuf E. Principaux courants ioniques générant l'activité électrique cardiaque. Réalités cardiologiques 1994;58:4-14.

Fozzart HA, Haber E, Jennings RB et al. The Heart and cardiovascular system. Scientific Foundations. 2 vol. New York, Raven Press, 1994.

George KP, Wolfe LA, Burggraph GW. The athletic heart syndrom. A critical review. Sports Med 1991;11:300-31.

Goerke J, Mines AH. Cardiovascular Physiology. New York, Raven Press, 1988.
Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol Rev* 1993;73:197-227. Cité ici

Katz AM. Physiology of the heart. 2d ed. New York, Raven Press, 1992.
Keul J, Dickuth HH, Lehman M et al. The athlete's heart. Haemodynamics and structure. *Int J Sports Med* 1982;3:33-43.
Monod H, Flandrois R. Physiologie du sport. Bases physiologiques des activités physiques et sportives. 2e éd. Paris, Masson, 1989.
Opie LH. The heart. Physiology and Metabolism. New York, Raven Press, 1991.
Powers SK, Howley ET. Exercise physiology. Theory and application to fitness and performance. Dubuque, Iowa, WMC Brown, 1990.
Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990;70:247-277.
Swynghedauw B, Beaufils P. Le cœur. Fonctionnement, dysfonctionnements et traitements. Dossiers Documentaires. Paris, INSERM Nathan, 1995. Cité ici

Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev* 1986;66:710-771.
Swynghedauw B. Molecular Cardiology for the cardiologist. Boston, Kluwer Academic, 1995.
Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999;79:215-262.
Tedgui A, Levy B. Biologie de la paroi artérielle. Aspects normaux et pathologiques. Paris, Masson, 1994.
Willerson JT, Cohn JN. Cardiovascular Medicine. New York, Churchill Livingstone, 1995.

Questions

NA

1. Ordonner chronologiquement les phénomènes intervenant dans le déroulement du potentiel d'action des myocytes (en partant de la dépolarisation rapide)

- [1] courant entrant de calcium et plateau de dépolarisation
- [2] activation d'un canal sodique, courant entrant de Na^+
- [3] activation d'un canal calcique du réticulum sarcoplasmique
- [4] activation d'un canal calcique membranaire cytoplasmique
- [5] activation de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase membranaire
- [6] courant potassique retardé sortant

Afficher la réponse

1: 2, 4, 3, 1, 6, 5 (voir figure 4.5)

2. L'innervation du cœur

- [1] est motrice
- [2] est sensitive
- [3] est sympathique
- [4] est parasympathique
- [5] se fait dans le cœur par un tissu spécialisé
- [6] se fait à partir du nœud sinusal

Afficher la réponse

2: 3, 4, 5, 6

3. Associer les données signalées par des lettres aux données correspondantes signalées par des chiffres

- [1] comprend trois sous-unités $\alpha\beta\gamma$
- [2] action de Gas
- [3] possède un récepteur lié aux protéines G
- [4] active la protéine G_i
- [5] réduit l'activité de Gas
- [6] effet β_1 -stimulant
- [a] active l'adénylyl cyclase
- [b] catécholamines
- [c] protéine G
- [d] acétylcholine
- [e] libération intracellulaire de sous-unités $\beta\gamma$
- [f] angiotensine
- [g] phosphorylation du canal calcique si le récepteur activé est de type β_1

Afficher la réponse

3: 1c, 2ag, 3bcf, 4d, 5de, 6g

4. Associer un ou plusieurs des mots ou termes signalés un peu plus loin par des lettres aux propositions suivantes concernant les protéines du myocyte

- [1] protéine contractile la plus lourde dont il existe plusieurs isoformes
- [2] protéines formant des filaments minces
- [3] protéine dont il existe plusieurs types et qui permet l'initiation de la contraction

- [4] protéine portant un site d'hydrolyse de l'ATP
- [5] complexe de deux protéines se produisant pendant la contraction
- [6] la concentration en calcium est déterminante dans son activation
- [7] la tête de la molécule se lie à l'actine
- [8] forme un cordon supportant les molécules d'actine
- [a] myosine
- [a] actine
- [c] troponine
- [d] tropomyosine
- [e] calmoduline
- [f] actomyosine

Afficher la réponse

4: 1a, 2bcd, 3c, 4a, 5f, 6c, 7a, 8d

5. Mettre dans l'ordre chronologique les événements suivants. S'ils sont synchrones, les associer

- [1] onde P
- [2] éjection rapide
- [3] éjection lente
- [4] complexe QRS
- [5] onde T
- [6] contraction isovolumétrique
- [7] relaxation isovolumétrique
- [8] fermeture de la valve mitrale
- [9] ouverture de la valve mitrale
- [10] ouverture de la valve aortique
- [11] fermeture de la valve aortique
- [12] repolarisation du ventricule
- [13] dépolarisation du ventricule
- [14] contraction des oreillettes
- [15] conduction auriculoventriculaire

Afficher la réponse

5: 1-14, 15, 4-8-13, 6, 10, 2, 3-5-12, 11, 7

6. Associer un ou plusieurs des mots ou termes précédés de lettres, un peu plus loin, aux propositions suivantes numérotées de 1 à 12

[1] augmentation de la force de la contraction non liée à une augmentation du volume télédiastolique

[2] volume maximal des cavités ventriculaires au cours du cycle

[3] différence entre volume télédiastolique et télésystolique

[4] augmentation de la force de contraction liée à une augmentation du volume télédiastolique

[5] durée pendant laquelle le ventricule a toutes ses valves fermées

[6] volume ventriculaire juste avant la contraction

[7] remplissage lent

[8] son volume est d'environ 80-100 ml

[9] volume ventriculaire pour lequel la pression transmurale est nulle

[10] $\Delta V/\Delta P$

[11] produit du volume d'éjection par la fréquence

[12] stimulation des récepteurs muscariniques

[a] inotropisme positif

[b] loi de Frank Starling

[c] isovolumétrique

[d] volume télédiastolique

[e] contractilité augmentée

[f] volume d'éjection systolique

[g] diastasis

[h] chronotrope négatif

[i] phase d'éjection rapide

[j] compliance

[k] distensibilité

[l] concentration augmentée de calcium intracellulaire

[m] débit cardiaque

Afficher la réponse

6: 1a, 2a, 3f, 4b, 5c, 6d, 7g, 8f, 9k, 10j, 11m, 12h

7. Associer les propositions suivantes, précédées par un chiffre, concernant l'énergétique cardiaque à un mot précédé d'une lettre

- [1] substrat énergétique utilisé directement par les protéines contractiles
- [2] substrat énergétique principal du cœur au repos
- [3] sa concentration intracardiaque est autorégulée
- [4] substrat préférentiel au cours de l'exercice
- [5] l'insuline favorise son entrée dans la cellule
- [6] réserve d'énergie transformable directement en ATP
- [7] joue un rôle trophique majeur
- [a] créatine phosphate
- [b] travail cardiaque
- [c] ATP
- [d] glucose
- [e] acide oléique
- [f] lactate

Afficher la réponse

7: 1c, 2e, 3c, 4f, 5d, 6a, 7b

8. Pendant l'exercice musculaire dynamique, toutes les grandeurs suivantes nettement, sauf deux. Lesquelles?

- [1] débit cardiaque
- [2] résistance artérielle systémique
- [3] consommation d'O₂
- [4] pression artérielle systolique
- [5] pression artérielle diastolique
- [6] pression artérielle différentielle

Afficher la réponse

8: 2, 5

9. L'augmentation du débit cardiaque pendant un exercice dynamique (propositions vraies)

[1] est liée à l'augmentation du volume d'éjection

[2] est liée à l'augmentation de la fréquence cardiaque

[3] peut atteindre 30 l/min chez un athlète

[4] se fait d'autant plus rapidement que le sujet est jeune

[5] l'entraînement n'a aucun effet sur le volume d'éjection

Afficher la réponse

9: 1, 2, 3, 4

Réponses

NA

1: 2, 4, 3, 1, 6, 5 (voir figure 4.5)

2: 3, 4, 5, 6

3: 1c, 2ag, 3bcf, 4d, 5de, 6g

4: 1a, 2bcd, 3c, 4a, 5f, 6c, 7a, 8d

5: 1-14, 15, 4-8-13, 6, 10, 2, 3-5-12, 11, 7

6: 1ael, 2a, 3f, 4b, 5c, 6d, 7g, 8f, 9k, 10j, 11m, 12h

7: 1c, 2e, 3c, 4f, 5d, 6a, 7b

8: 2, 5

9: 1, 2, 3, 4

QCM réalisées par Hervé Guénard.

Chapitre 5 Circulation

Bernard Lévy

GÉNÉRALITÉS

La circulation est destinée à faciliter et à accélérer les échanges entre les différentes parties de l'organisme à l'aide d'un transporteur, le sang, qui circule rapidement dans un circuit fermé. En conséquence, la circulation sanguine est organisée pour permettre, dans les réseaux capillaires, les échanges entre le sang et les liquides interstitiels, afin d'assurer en toute circonstance un métabolisme tissulaire adapté aux conditions locales. Par ailleurs, la circulation du sang permet la dissémination dans l'organisme de divers types d'informations hormonales, métaboliques et immunitaires.

L'appareil circulatoire est divisé par les cavités cardiaques en deux zones fonctionnellement distinctes ayant, de ce fait, des caractéristiques biologiques et fonctionnelles tout à fait différentes. Entre le cœur gauche et le cœur droit, en suivant l'écoulement du sang, se situe la grande circulation, ou circulation systémique, organisée en réseau continu comportant successivement des artères, une microcirculation et des veines, doublées par des collecteurs lymphatiques. Les échanges métaboliques et liquidiens se font essentiellement au niveau de la microcirculation. Entre le cœur droit et le cœur gauche, la petite circulation, ou circulation pulmonaire, organisée également en réseau continu assure, à l'état normal, les échanges gazeux avec l'appareil pulmonaire.

C'est la contraction quasi synchrone des fibres myocardiques de la paroi de l'un et de l'autre des deux ventricules (pompe cardiaque) qui est à l'origine de la circulation du sang, respectivement dans l'un et l'autre circuits, de façon équilibrée en toutes situations physiologiques.

Les notations utilisées en anatomie et en physiologie ne se recouvrent pas toujours. Ainsi, l'artère pulmonaire contient du sang veineux et les veines pulmonaires du sang artériel. Tous les vaisseaux qui quittent le cœur sont appelés en anatomie des artères et tous ceux qui s'y rendent sont des veines, quelle que soit la composition du sang qu'ils contiennent. En physiologie, c'est à l'inverse cette dernière qui fait parler, selon les cas, de sang veineux ou artériel, quel que soit le type anatomique de vaisseau où ce sang circule.

Différenciation fonctionnelle des vaisseaux

La paroi de tous les vaisseaux sanguins est constituée des mêmes éléments mais leur importance relative, variable d'une paroi à une autre, confère à chacun des secteurs vasculaires des propriétés caractéristiques. Une paroi vasculaire comprend trois tuniques concentriques et solidement réunies: l'intima, la média et l'adventice (Fig. 5.1).

Intima

L'intima est constituée successivement de l'endothélium, de la membrane basale, de la couche sous-endothéliale et de la limitante élastique interne.

Les cellules endothéliales tapissent la surface interne de la paroi et forment une

couche continue, d'épaisseur inférieure à 1 μm , en contact avec le sang. Les cellules endothéliales sont de forme losangique et leur juxtaposition forme un tapis arrangé en mosaïque (Fig. 5.1). Elles sont orientées dans le sens de l'écoulement sanguin.

La surface luminale des cellules endothéliales est recouverte d'une mince couche de mucopolysaccharides chargés négativement, formant le glycocalyx dont le rôle essentiel est d'empêcher la constitution de thromboses sur la surface endothéliale.

Les contacts entre les cellules se présentent sous divers aspects: juxtaposition, chevauchement ou imbrication, de telle sorte que l'étendue de la frontière entre deux cellules est très variable. L'espace intercellulaire, de 10 à 20 nm de large, est constitué de mucopolysaccharides. En un ou plusieurs points de l'espace intercellulaire, les membranes plasmiques se rapprochent pour former des jonctions intercellulaires de deux types: les jonctions serrées (*tight junctions*) et les nexus, ou jonctions communicantes (*gap junctions*) (Fig. 5.2). Les jonctions serrées assurent la cohérence physique de la couche endothéliale, alors que la fonction essentielle des nexus est d'assurer les communications entre cellules voisines et de permettre des échanges d'ions, de métabolites divers ou de facteurs de régulation. La cellule endothéliale est entourée d'une membrane plasmique incrustée de nombreuses vésicules de diamètre intérieur à 50-60 nm qui participent au transport des macromolécules, du sang dans la paroi.

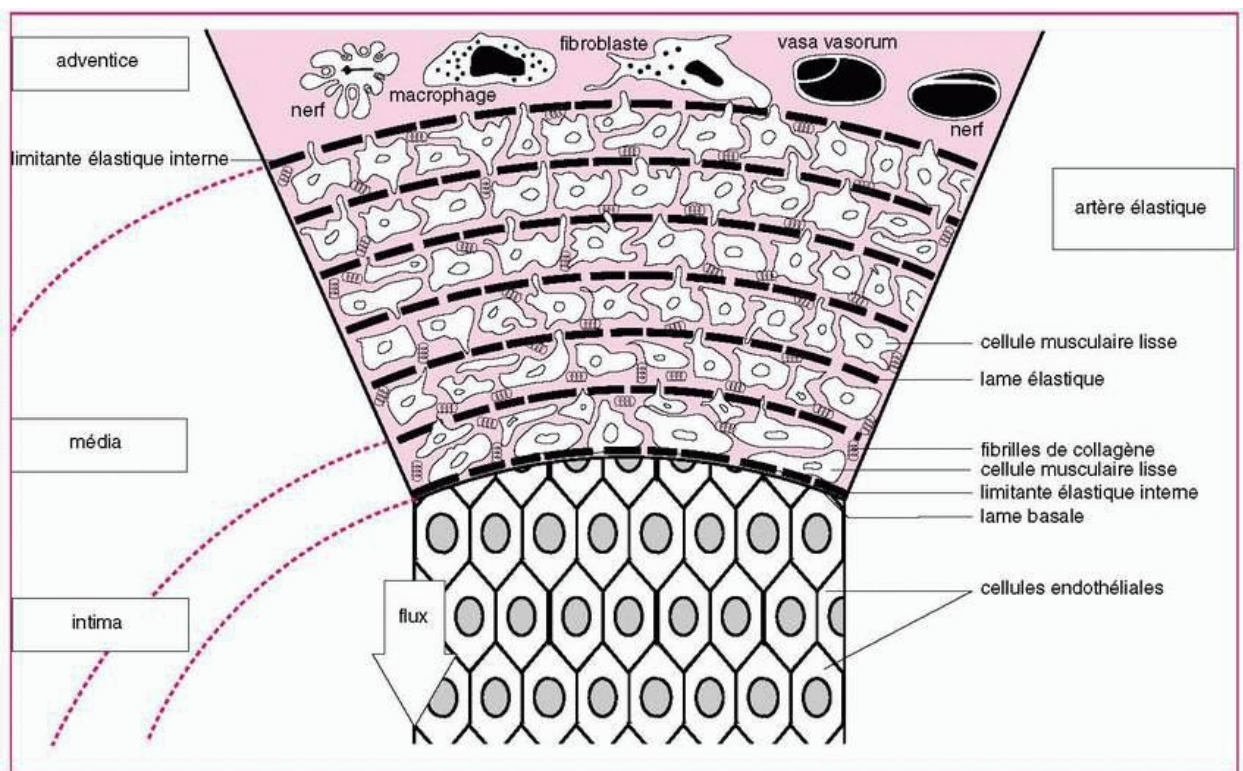


Figure 5.1 Représentation schématique d'une artère élastique. D'après Rodhin, 1980.

Le transport endothélial (captation et internalisation) de substances

plasmiques (lipoprotéines de faible densité en particulier) est réalisé selon deux modes. L'un, appelé *endocytose*, constitue la voie d'apport du cholestérol pour les besoins de la cellule endothéliale elle-même. L'autre, la *transcytose*, réalise le transport des lipoprotéines à travers l'endothélium, du sang vers les couches sous-jacentes.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour rendre compte du transport vésiculaire des macromolécules (Fig. 5.2). Au départ, on a évoqué un transport direct de vésicules qui se remplissent sur la face luminale de la cellule endothéliale, se déplacent librement dans le cytoplasme, puis déchargent leur contenu sur la face opposée (Fig. 5.3A). Selon une autre conception, les molécules plasmiques transiteraient d'une vésicule dans une autre par un mécanisme permanent de fusion et fission des vésicules. Après fusion, une partie du contenu vésiculaire passe dans la vésicule voisine, puis les deux vésicules se séparent, et ainsi de suite, la concentration moléculaire des vésicules diminuant graduellement d'une face vers l'autre (Fig. 5.3). La troisième hypothèse est celle de la formation d'un canal transendothélial. Les vésicules seraient organisées en grappes, formant des chapelets à partir des faces luminale et tissulaire de la cellule. Périodiquement, la jonction entre ces deux grappes serait établie par la fusion d'une vésicule libre, créant ainsi une voie de passage transcellulaire (Fig. 5.3C). Très probablement, ces trois hypothèses ne s'excluent pas mutuellement.

Il faut aussi noter que les petites molécules, les ions et l'eau franchissent la barrière endothéliale en passant à travers les espaces intercellulaires. Cette voie de passage est beaucoup plus rapide que la voie vésiculaire.

Les cellules endothéliales contiennent des filaments de myosine et peuvent se contracter sous l'effet d'agents vasoactifs tels que les catécholamines, l'histamine, la sérotonine, l'angiotensine II ou le potassium. La contraction des cellules endothéliales provoque un élargissement des espaces intercellulaires, augmentant ainsi la perméabilité endothéliale.

On a longtemps pensé que les cellules endothéliales, comme les neurones, ne pouvaient se répliquer, jusqu'à ce que les techniques modernes d'autoradiographie permettent d'apporter la preuve du contraire. Le taux de renouvellement cellulaire est cependant très bas, de l'ordre de 1 à 2 cellules pour 1 000 par jour. Autrement dit, l'endothélium vasculaire n'est totalement renouvelé qu'en 2 à 3 ans. Le renouvellement des cellules endothéliales se fait sans dénudation du sous-endothélium. Les cellules entourant une cellule sénesciente s'étendent et se glissent sous elle, afin de maintenir l'intégrité et la continuité de la couche endothéliale.

La lame basale est composée de microfibrilles de collagène (environ 5 nm de diamètre), en particulier de collagène IV, peu adhérent aux plaquettes, et de glycoprotéines. Un espace amorphe, d'environ 40 nm d'épaisseur, la sépare de la membrane plasmique de la cellule endothéliale. Elle constitue un support et un guide lors de la régénération de l'endothélium.

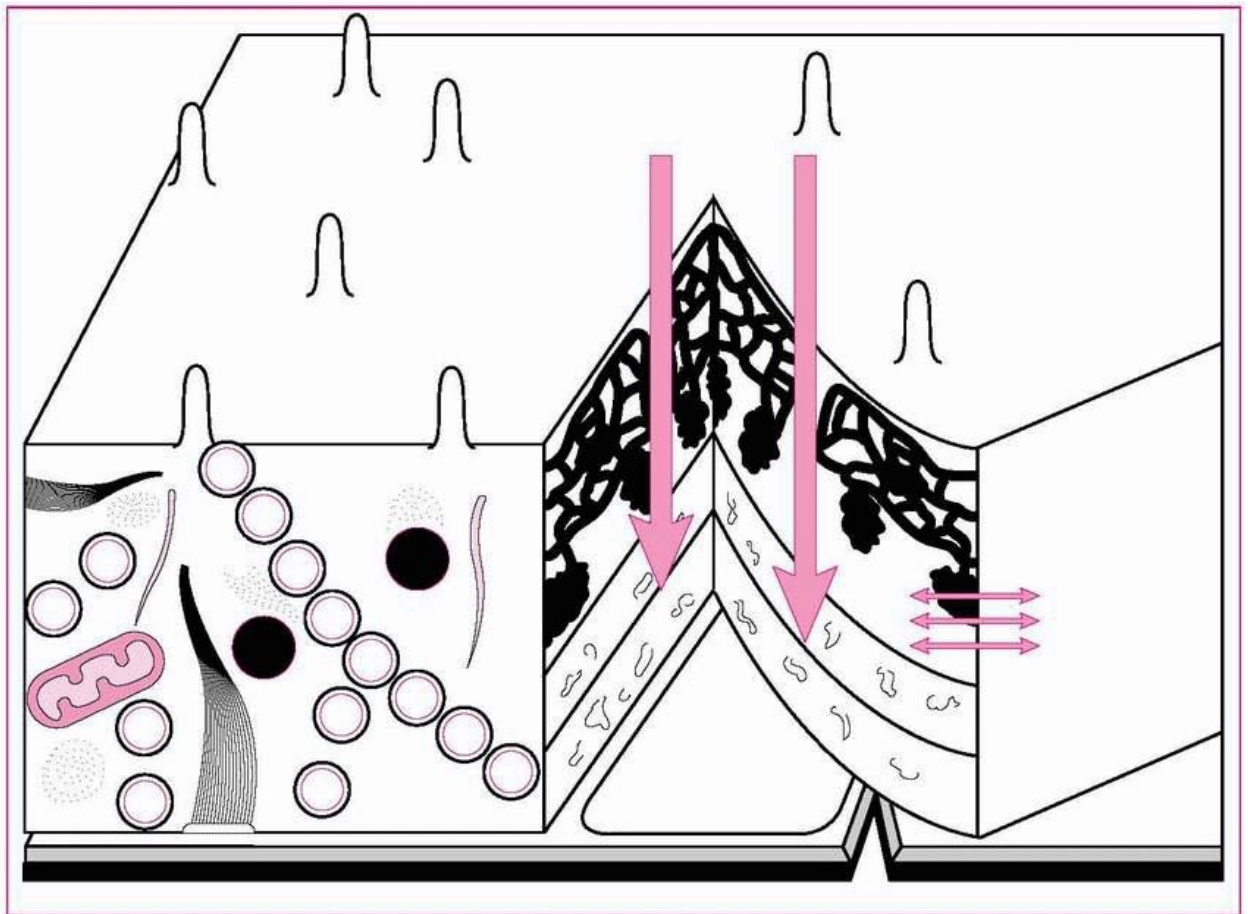


Figure 5.2 Schéma représentant les différents types de jonctions cellulaires entre les cellules endothéliales lorsqu'on examine les faces de 2 cellules apposées. Les jonctions serrées forment un réseau discontinu, les nexus sont organisés en plaques. Les grandes flèches indiquent le passage possible de certaines molécules à travers les jonctions serrées. Les petites flèches horizontales montrent la voie de passage des ions et des métabolites d'une cellule à l'autre. Les flèches indiquent le mouvement des vésicules membranaires. D'après Rodhin, 1980.

L'intima, espace virtuel chez le sujet jeune, se développe avec l'âge au niveau des gros troncs artériels. L'espace compris entre la lame basale et la limitante élastique interne est occupé par des fibres conjonctives, élastine et collagène, des protéoglycanes et quelques cellules musculaires lisses.

La *limitante élastique interne* est une couche fenêtrée de tissu élastique, d'environ 70 à 100 nm d'épaisseur.

Média

La média contient des cellules, exclusivement de type musculaire lisse, et des constituants extracellulaires: fibres élastiques, fibrilles d'élastine, faisceaux et fibrilles de collagène, protéoglycanes. On distingue deux types d'artères, selon l'architecture de la média: les artères élastiques et musculaires. Nous nous contenterons de décrire la structure des artères élastiques: aorte, tronc brachocéphalique, artères sous-clavière, carotide, iliaque et pulmonaire.

La média de ces artères contient plusieurs lames élastiques concentriques, d'environ 3 μm d'épaisseur, fenêtrées, la largeur des fenêtres pouvant aller jusqu'à 8 μm . Les lames élastiques sont composées de fibres élastiques. Entre chacune d'elles se trouvent des cellules musculaires lisses, des fibres de collagène, des microfibrilles d'élastine et des glycosaminoglycanes de la substance fondamentale (chondroïdine-sulfates, héparane-sulfate, dermatane-sulfate, acide hyaluronique). Cet ensemble constitue une *unité lamellaire*. Leur nombre est proportionnel au diamètre de l'artère, qui dépend lui-même de l'espèce: 40 à 60 unités dans l'aorte humaine selon l'âge (nouveau-né ou adulte), 20 unités dans l'aorte de lapin et 8 unités chez le rat. Ce nombre d'unités lamellaires décroît graduellement vers la périphérie du système artériel, mais l'espace entre deux lames élastiques reste quasiment constant (12 à 17 μm), quelles que soient l'artère et l'espèce. La notion d'unité lamellaire a été complétée par celle, plus précise, de *feuillelet musculo-élastique*. Chaque feuillelet est en effet constitué d'un groupe de cellules (1 ou 2 en épaisseur, 4 à 6 en largeur) enveloppé dans un tapis de fibres élastiques très serrées, ayant la même direction que les grands axes des myocytes. À l'intérieur de ce coffrage de fibres élastiques, une matrice composée d'un réseau de fibrilles de collagène et d'une lame basale recouvre les cellules dans la direction circonférentielle et assure leur cohésion. Des faisceaux de collagène s'étendent entre les faces apposées des enveloppes de fibres élastiques (Fig. 5.4A et B).

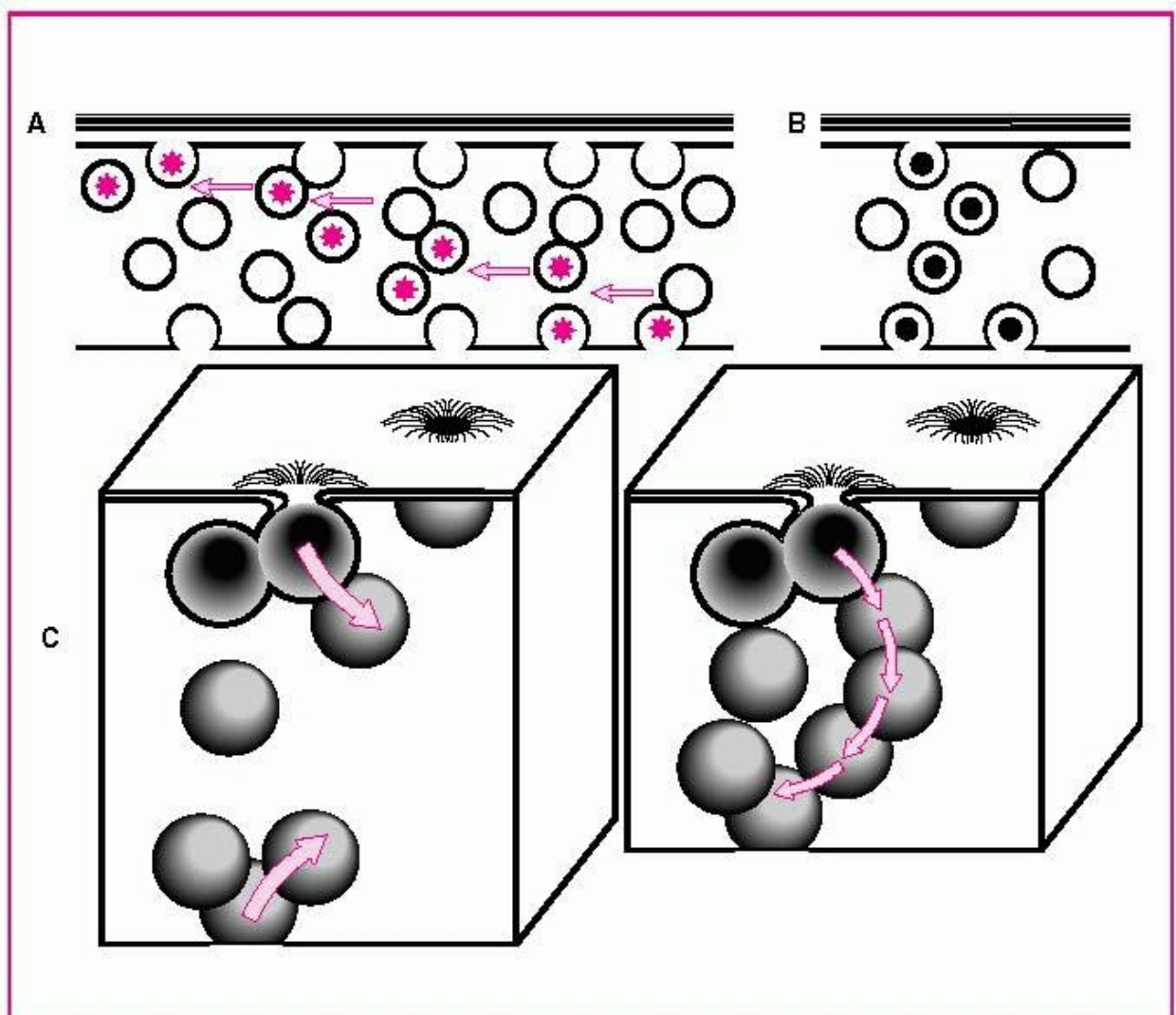


Figure 5.3 A. transport vésiculaire par «fusion-fission» des vésicules: le matériel contenu dans une vésicule (étoile) est transféré dans une autre vésicule par un processus de fusion et de séparation des vésicules. La quantité de matériel transporté dans les vésicules décroît d'une face à l'autre (la taille de l'étoile diminue); B. représentation du transport direct des macromolécules par les vésicules de pinocytose: une vésicule se charge (point noir) sur la face luminale, se déplace librement dans le cytoplasme puis décharge son contenu sur la face opposée. Le contenu des vésicules ne présente pas de modification pendant le transit; C. représentation tridimensionnelle du canal transendothélial formé par l'adjonction d'une vésicule libre entre les chapelets de vésicules issus des faces interne et externe de la cellule. D'après Frøkjaer-Jensen, 1980.

Les cellules musculaires lisses sont cylindriques ou fusiformes (3 à 5 μm de diamètre au niveau du noyau et environ 50 à 80 μm de long) et orientées obliquement par rapport à l'axe du vaisseau. Elles s'organisent en spirales croisées concentriques, dont les spires sont presque parallèles à la tangente du vaisseau. Elles sont dotées de prolongements dont certains passent à travers les *fenêtres* des lames élastiques et réalisent des contacts avec les myocytes des lames voisines. D'autres se fixent aux lames élastiques au niveau des corps denses membranaires pourvus de myofilaments.

Les cellules musculaires lisses occupent environ 30% du volume de la média. Elles jouent un double rôle: elles synthétisent les composants de la paroi vasculaire, ainsi que leurs précurseurs, et agissent de façon active sur l'élasticité de la paroi grâce à leurs propriétés contractiles.

Les principaux composants extracellulaires de la média sont le collagène, l'élastine et les glycosaminoglycanes de la substance fondamentale. Le collagène et l'élastine représentent la part la plus importante du poids sec de la paroi, les glycosaminoglycanes n'en représentant qu'un faible pourcentage (environ 5%). Le reste de la média est constitué par les composants solides cellulaires.

L'unité de base du collagène est la molécule de protocollagène. Par polymérisation, ces molécules forment des fibrilles de collagène à configuration hélicoïdale. Il existe plusieurs types de collagène. Le type I est le constituant principal de la paroi artérielle. Les fibrilles de collagène de type I mesurent entre 50 et 100 nm de diamètre. Le type III existe aussi dans la paroi. Ce sont des fibrilles de plus petit diamètre (25 à 40 nm).

Les *fibres élastiques* ont deux composants biochimiques et ultrastructuraux: l'élastine et les composants microfibrillaires. L'élastine proprement dite forme le noyau de chaque fibre entouré par des microfibrilles.

La *substance fondamentale* réalise un réseau très richement hydraté compris entre les cellules, composé de glycosaminoglycanes, et dans lequel baignent les protéines fibreuses. L'affinité des glycosaminoglycanes pour les lipoprotéines de faible densité (LDL) est importante. Elles peuvent se lier à ces dernières par liaison ionique pour former des complexes lipoprotéines-glycosaminoglycanes insolubles.

Protéines de la matrice extracellulaire

Les protéines de la matrice extracellulaire, glycoprotéines, protéoglycanes et collagènes, sont d'importants modulateurs de la croissance des cellules musculaires lisses de la média. L'adhérence des cellules musculaires lisses aux protéines de la matrice extracellulaire, telles que la fibronectine, la laminine, le collagène et la thrombospondine, est réalisée par une famille de récepteurs de surface appelés intégrines, rassemblées dans des structures organisées faisant le lien entre le cytosquelette et la matrice. Ce sont des hétérodimères constitués de deux sous-unités distinctes, α et β . La combinaison de ces sous-unités définit la spécificité de ces «récepteurs» pour les protéines de la matrice extracellulaire. Sur les cellules musculaires lisses, il s'agit des récepteurs à la fibronectine, à la laminine et aux différents types de collagène.

Adventice

Elle est composée de trousseaux de fibres de collagène et est traversée de vasa vasorum, de lymphatiques et de filets de nerfs. Elle contient également quelques fibres élastiques épaisses et des fibroblastes.

Les vasa vasorum n'existent que dans les vaisseaux de diamètre supérieur à 200 μm . Lorsque la média compte plus de 29 unités lamellaires, sa partie externe est vascularisée. La nutrition de la paroi est ainsi assurée à la fois à partir du sang et des vasa vasorum adventiciels.

Le réseau lymphatique adventiciel assure l'évacuation des substances provenant du sang et transportées à travers la paroi.

Les fibres nerveuses vasomotrices de la paroi participent au contrôle du calibre vasculaire en provoquant soit une vasoconstriction (par l'intermédiaire des récepteurs adrénergiques α), soit une vasodilatation (récepteurs adrénergiques β). Elles sont confinées dans l'adventice, à la limite de la média. La stimulation nerveuse des cellules musculaires lisses se fait par action directe des nerfs sur les myocytes situés dans la couche externe de la média, l'excitation étant transmise aux cellules sous-jacentes par couplage électrique entre les cellules.

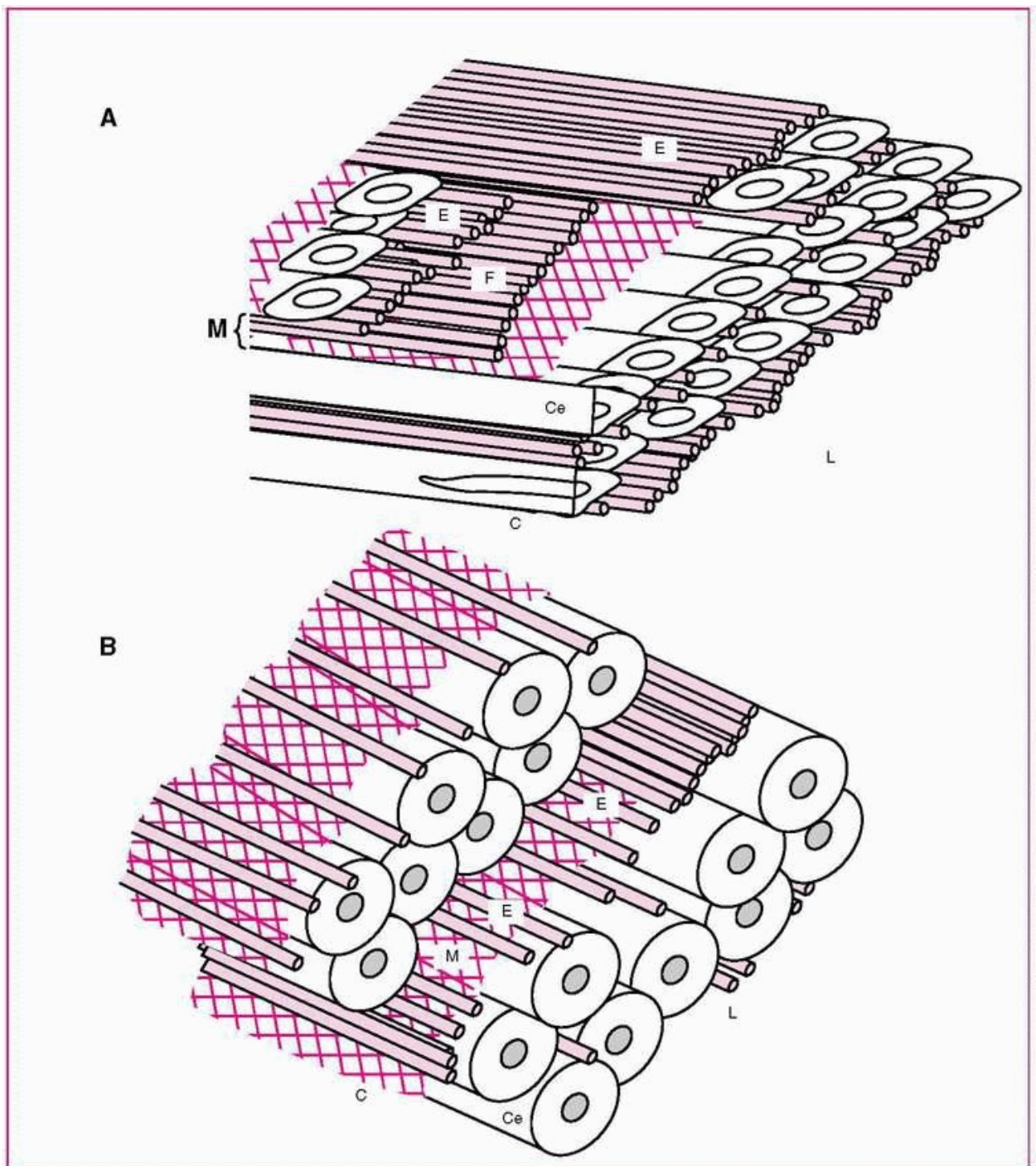


Figure 5.4 Représentation de l'organisation des cellules et des fibres dans les artères élastiques (A) et musculaires (B). C indique le plan de coupe transversale, L le plan de coupe axiale. Chaque feuillet musculo-élastique est constitué d'un groupe de cellules (Ce), emmaillotées dans une matrice (M), faite d'une lame basale et d'un fin réseau de fibrilles de collagène, le tout étant enveloppé dans un tapis de fibres élastiques (E) très serrées, orientées dans la même direction que les grands axes des cellules. Des faisceaux de collagène s'étendent entre les fibres élastiques. Dans les artères musculaires (B), la disposition des cellules musculaires lisses en couche est moins bien définie en raison du peu de matériel fibreux entre les divers feuillets. D'après Clark et Glagov, 1985.

Pour la grande circulation (Fig. 5.5), à partir du cœur gauche, on peut individualiser successivement:

- des vaisseaux élastiques et musculo-élastiques, réservoir à haute pression correspondant à l'aorte et à ses branches de division (vaisseaux de transfert). La média contient ici de nombreuses fibres élastiques et de collagène;
- des vaisseaux résistifs précapillaires, petites artères et artérioles (vaisseaux de distribution) dans lesquelles la pression hémodynamique chute brutalement. Cette chute de pression se produit dans les artérioles de calibre compris entre 400 et 10 μm . La composante musculaire lisse est très importante dans ce type de vaisseau;
- des capillaires, de diamètre compris entre 5 et 12 μm , dans lesquels ont lieu les échanges entre secteur vasculaire et secteur interstitiel. Leur paroi est, comme nous l'avons vu, limitée au seul endothélium et à la membrane basale;
- des vaisseaux résistifs postcapillaires, les veinules, à composante musculaire lisse également importante, et dont les modifications de calibre influencent largement la pression et le débit de sortie du réseau capillaire, et donc l'importance des échanges capillaires;

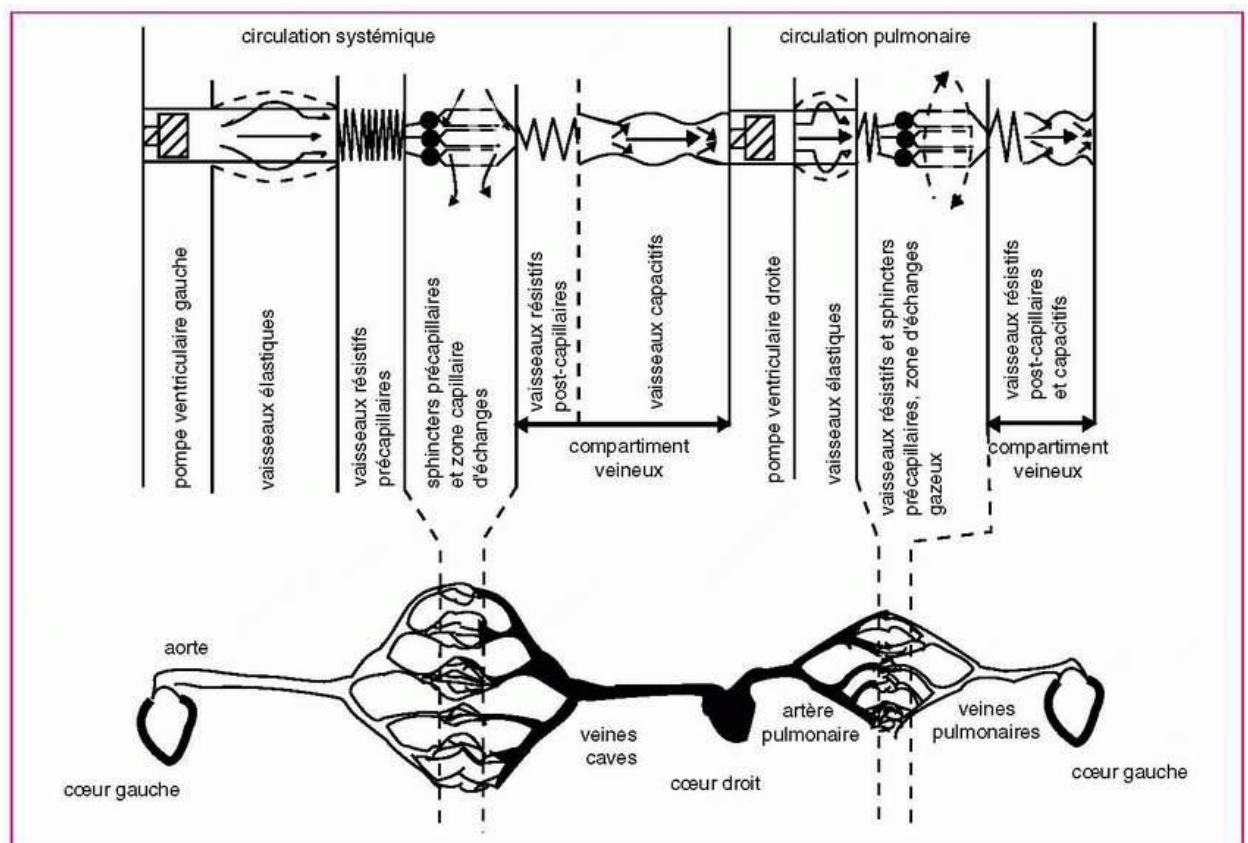


Figure 5.5 Différenciation fonctionnelle des vaisseaux sanguins chez l'homme. Cette représentation schématique ne tient pas compte des dimensions vasculaires réelles.

- des vaisseaux capacitifs, les veines systémiques, riches en fibres élastiques, et dont la capacité est importante et peut varier selon les circonstances

hémodynamiques. Elles ont une fonction de réservoir de sang.

Pour la petite circulation, on ne distingue que deux secteurs:

- des vaisseaux capacitifs, regroupant les vaisseaux artériels et veineux pulmonaires. Ces deux lits, à basse pression, participent également à la fonction de réservoir;
- des vaisseaux d'échanges, les capillaires pulmonaires qui, du fait des conditions hémodynamiques, ne donnent normalement passage qu'aux gaz respiratoires.

Secteurs vasculaires

D'un point de vue hémodynamique, on sépare un secteur à haute pression qui ne contient qu'un huitième environ du volume sanguin total et qui s'étend du ventricule gauche en systole jusqu'aux artérioles incluses, et un secteur à basse pression qui comprend l'appareil veineux, le cœur droit, les vaisseaux pulmonaires, l'oreillette gauche et le ventricule gauche en diastole, et dans lequel on retrouve environ 80% du sang circulant. Le reste, 8%, correspond au sang contenu dans les capillaires périphériques.

Ces deux secteurs diffèrent d'abord par la différence de compliance (ou capacité à stocker un volume sanguin) des vaisseaux constitutifs de l'un et l'autre système, c'est-à-dire par l'importance de l'augmentation de volume (ΔQ) qu'entraîne une augmentation de pression (ΔP). La compliance $\Delta Q/\Delta P$ est beaucoup plus faible dans le système à haute pression que dans le système à basse pression. L'élastance E est l'inverse de la compliance C ($E = \Delta P/\Delta Q$): elle est donc bien plus élevée dans le secteur à haute pression que dans le secteur à basse pression. Une autre différence réside dans les pressions dynamiques nécessaires à l'écoulement: pression élevée dans le secteur artériel systémique, faible dans l'artère pulmonaire. Enfin, ces secteurs diffèrent par l'importance des résistances à l'écoulement du sang dont le franchissement s'accompagne d'une chute de pression (Fig. 5.5).

Retour au début

PRESSION ET ÉNERGIES HYDRAULIQUES

La pression P est le rapport d'une force appliquée sur une surface:

$$P = F/S$$

Dans le cas de l'appareil circulatoire, elle s'applique à la face interne des parois vasculaires.

Le sang s'écoule d'un point à un autre si l'énergie totale du fluide est supérieure au point d'amont à sa valeur d'aval. Au point de vue mécanique et hydraulique, il faut différencier trois types d'énergie hydraulique:

1. l'énergie potentielle (W_p) associée à une pression P et au volume sanguin, Q , auquel cette pression s'applique:

$$W_p = P \times Q$$

2. l'énergie cinétique du sang en mouvement (W_c) dépend de la masse sanguine (m) et de sa vitesse d'écoulement (v):

$$W_c = 1/2 m.v^2$$

La masse sanguine est elle-même le produit de son volume (Q) et de sa masse volumique (ρ):

$$W_c = 1/2 \rho.Q.v^2$$

3. l'énergie hydrostatique ou gravitationnelle (W_G) qui s'exerce dans tout liquide en fonction des différences de niveau (h) avec un niveau de référence arbitraire:

$$W_G = \rho g.h.Q$$

où g est l'accélération gravitationnelle. Le niveau de référence est celui des oreillettes cardiaques.

L'énergie hydraulique totale (W_T) du sang est donc:

$$W_T = P.Q + 1/2 \rho.Q.v^2 + \rho g.h.Q$$

Pour un liquide qui s'écoule le long d'un conduit horizontal, la composante hydrostatique est nulle; Bernouilli a montré que, lorsqu'un liquide s'écoule dans une conduite de calibre irrégulier, sa pression mesurée au niveau d'un tube branché latéralement est d'autant plus faible que la vitesse d'écoulement du fluide est grande. La figure 5.6 montre que la vitesse du liquide augmente et que la pression diminue quand le tube se rétrécit. À ce niveau, une partie de l'énergie hydraulique potentielle se transforme en énergie cinétique. Lorsque le liquide atteint de nouveau une partie plus large du tube, une partie de son énergie cinétique se transforme à nouveau en énergie hydraulique potentielle.

La figure 5.6 montre, à l'évidence, que le liquide s'écoule à partir du point où l'énergie totale du fluide (et non sa pression, mesurée dans le tube latéral) est maximale. La vitesse du sang dans un segment vasculaire dépend du gradient d'énergie entre les deux extrémités de ce segment. La vélocité sanguine dépasse 1 m/s au niveau de la crosse de l'aorte et diminue progressivement pour atteindre des valeurs de quelques millimètres par seconde dans le réseau capillaire. Dans le système circulatoire, le facteur d'énergie cinétique est faible et négligeable, sauf au niveau de l'aorte thoracique où s'il existe une sténose artérielle pathologique responsable d'un rétrécissement important de la lumière vasculaire. En revanche, dans les oreillettes et l'artère pulmonaire, l'énergie cinétique n'est pas négligeable au repos et peut atteindre 50% de l'énergie totale du sang lorsque le débit cardiaque augmente, au cours de l'exercice musculaire par exemple.

On utilise le principe décrit par Bernouilli pour estimer la surface d'un orifice valvulaire à partir du gradient des vitesses sanguines enregistrées au niveau de cet orifice.

Ces pressions sont traditionnellement exprimées en mm de mercure (mmHg), ou en cm d'eau (cmH₂O) et devraient théoriquement (et légalement) l'être en kPa (1 mmHg = 0,133 kPa; 1 cmH₂O = 0,1 kPa). En fait, l'unité la plus souvent utilisée en physiologie et en clinique reste le mmHg.

Dans un liquide, des substances en solution exercent une pression osmotique quand elles se trouvent en concentrations différentes de part et d'autre d'une membrane perméable au solvant mais imperméable au soluté. Dans le cas particulier des protéines, on parle de pression oncotique qui est la pression osmotique exercée par les protéines qui se répartissent de façon très hétérogène dans les secteurs plasmatique ou interstitiel.

La circulation du sang est assurée par l'action d'une pompe, le cœur, constituée de deux couples de cavités à parois musculaires (oreillettes + ventricules), séparés par la petite circulation à un pôle et par la circulation systémique à l'autre pôle, l'ensemble constituant un circuit sans solution de continuité. Le sang est comprimé par la contraction du muscle myocardique et les pressions s'élèvent dans la cavité: elles diffèrent selon chaque cavité et selon les moments du cycle cardiaque. Soumises à ces pressions, des valvules unidirectionnelles assurent, par leurs mouvements d'ouverture et de fermeture, l'écoulement du sang selon un sens unique, des veines caves à l'aorte via le cœur droit, le réseau artériel pulmonaire, les capillaires pulmonaires, le réseau veineux pulmonaire et le cœur gauche. De ce fait, un débit de sang, le débit cardiaque, parcourt successivement toute la pompe et le système vasculaire.

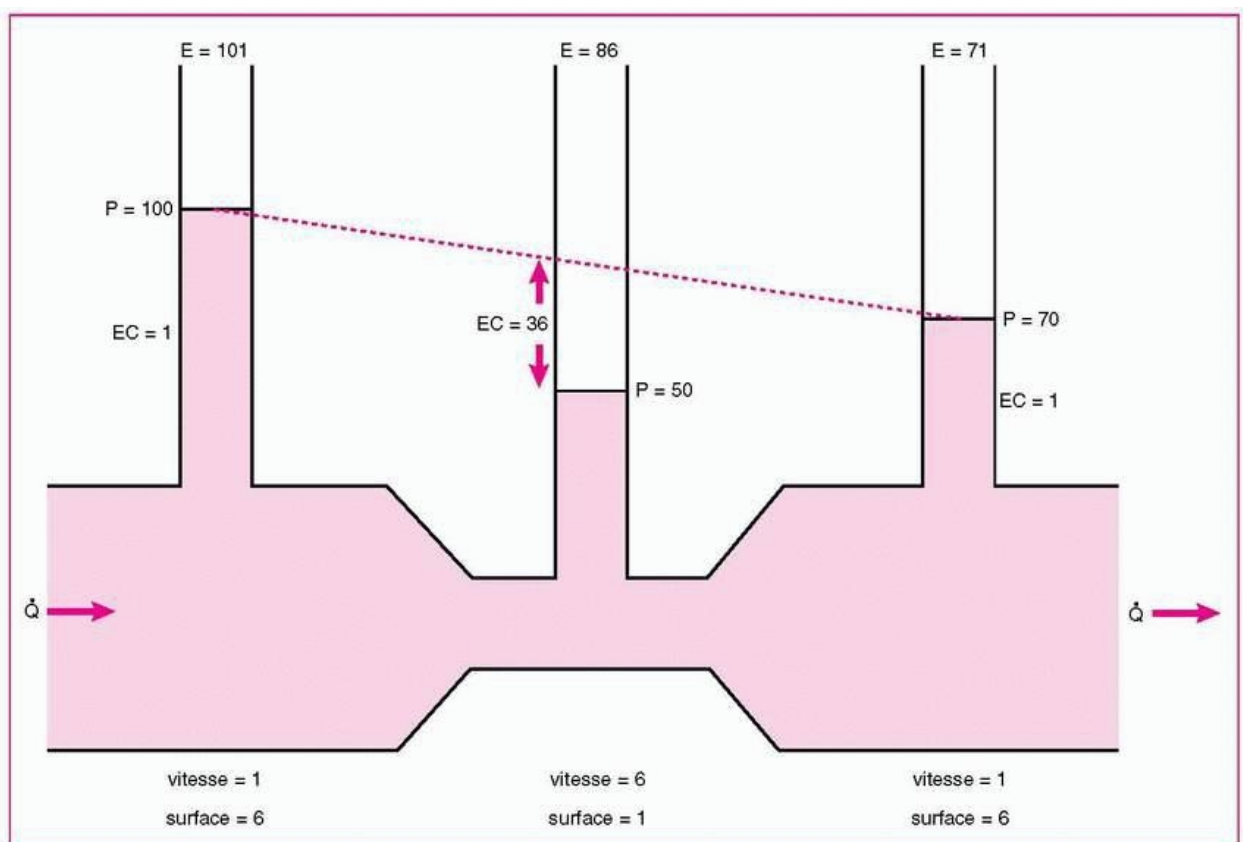


Figure 5.6

[Retour au début](#)

CIRCULATION DANS LE SECTEUR À HAUTE PRESSION

Définition et fonction

Le système à haute pression comprend tout l'arbre artériel de la grande circulation et le ventricule gauche en systole. Il englobe donc des vaisseaux dont le calibre varie de 25 mm (aorte) à 10 μ m (artérioles), ce qui correspond à des conditions d'écoulement très différentes, mais qui ont en commun la pression élevée du sang qui y circule. Cette pression élevée a une valeur moyenne à peu près constante, ce qui suppose des mécanismes de régulation précis.

Le système à haute pression est intercalé entre le cœur gauche et les microcirculations systémiques, et sa fonction première est d'acheminer le sang à l'ensemble des tissus de l'organisme. Comme la perfusion ne peut pas être optimale pour tous les tissus simultanément, le système a aussi pour fonction de distribuer le débit cardiaque selon les besoins prioritaires des organes et des tissus, besoins variables d'un moment à un autre.

Le maintien d'une pression élevée permet d'assurer une perfusion, quelles que soient les conditions hémodynamiques et les circonstances: orthostatisme, activité physique, etc. De ce point de vue, il existe des organes dits *nobles*, le cerveau et le cœur, au sein desquels un débit sanguin suffisant doit être maintenu pour la survie à court terme de l'organisme, et ce quelles que soient les circonstances.

Propriétés mécaniques fonctionnelles

Les artères sont des structures peu déformables, surtout en raison de la présence de fibres de collagène dans leurs parois; toutefois, elles ne sont pas strictement rigides et présentent des qualités d'élasticité, dues à l'existence de fibres élastiques, et de vasomotricité, subordonnées à la présence de fibres musculaires lisses, en particulier dans les petites artères et les artérioles (Fig. 5.7). La vasomotricité permet de faire varier considérablement les résistances locales et donc les débits sanguins locaux. Pour une pression donnée, une augmentation de la résistance locale se traduira par une réduction du débit sanguin dans le territoire considéré.

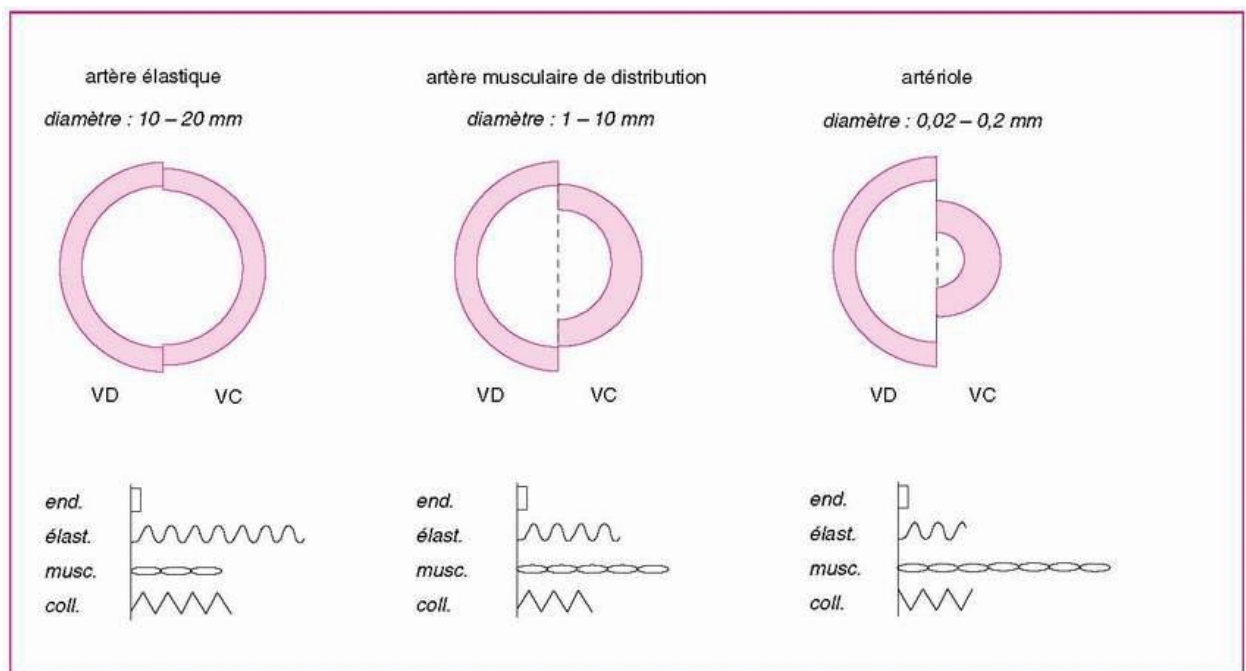


Figure 5.7 Différents types de vaisseaux artériels, en vasodilatation physiologique (VD) ou en vasoconstriction (VC) avec leurs dimensions respectives. Au-dessous de la section du vaisseau, on a représenté les proportions de tissu endothélial (end), élastique (élast), musculaire lisse (musc) ou collagène entrant dans la composition de la paroi.

Pression artérielle

La pression artérielle maintient les parois du système artériel distendues et assure l'écoulement. C'est la pression la plus élevée de l'organisme. La pression artérielle moyenne est, en première approximation, constante dans tout le système artériel: en effet, elle ne chute qu'à sa sortie, sur une très courte distance, de l'ordre du centimètre au niveau des artérioles.

Cette pression peut être mesurée directement par cathétérisme d'une artère: on note alors qu'elle varie en permanence au cours du cycle cardiaque (Fig. 5.8). Elle s'élève très rapidement après l'ouverture des sigmoïdes aortiques, passe par un maximum (pression systolique) au milieu de la systole cardiaque, sa valeur étant pratiquement identique à celle de la pression systolique maximale ventriculaire gauche, puis chute, d'abord rapidement puis plus lentement, après la fermeture des sigmoïdes. Sa valeur est minimale en fin de diastole (pression diastolique) et dépend en particulier de la durée de la diastole. Ainsi, la courbe de pression artérielle est superposable à la courbe ventriculaire gauche en systole et s'en dissocie durant la diastole, lui restant très supérieure.

La pression différentielle est la différence de pression systolodiastolique dans l'artère. La pression moyenne efficace, ou pression motrice, n'est pas facilement mesurable; elle se définit comme l'aire sous la courbe instantanée de pression artérielle divisée par la durée du cycle cardiaque (Fig. 5.9). Plus proche de la diastolique que de la systolique, elle est calculée approximativement en additionnant la valeur de la pression diastolique et le tiers de la différentielle.

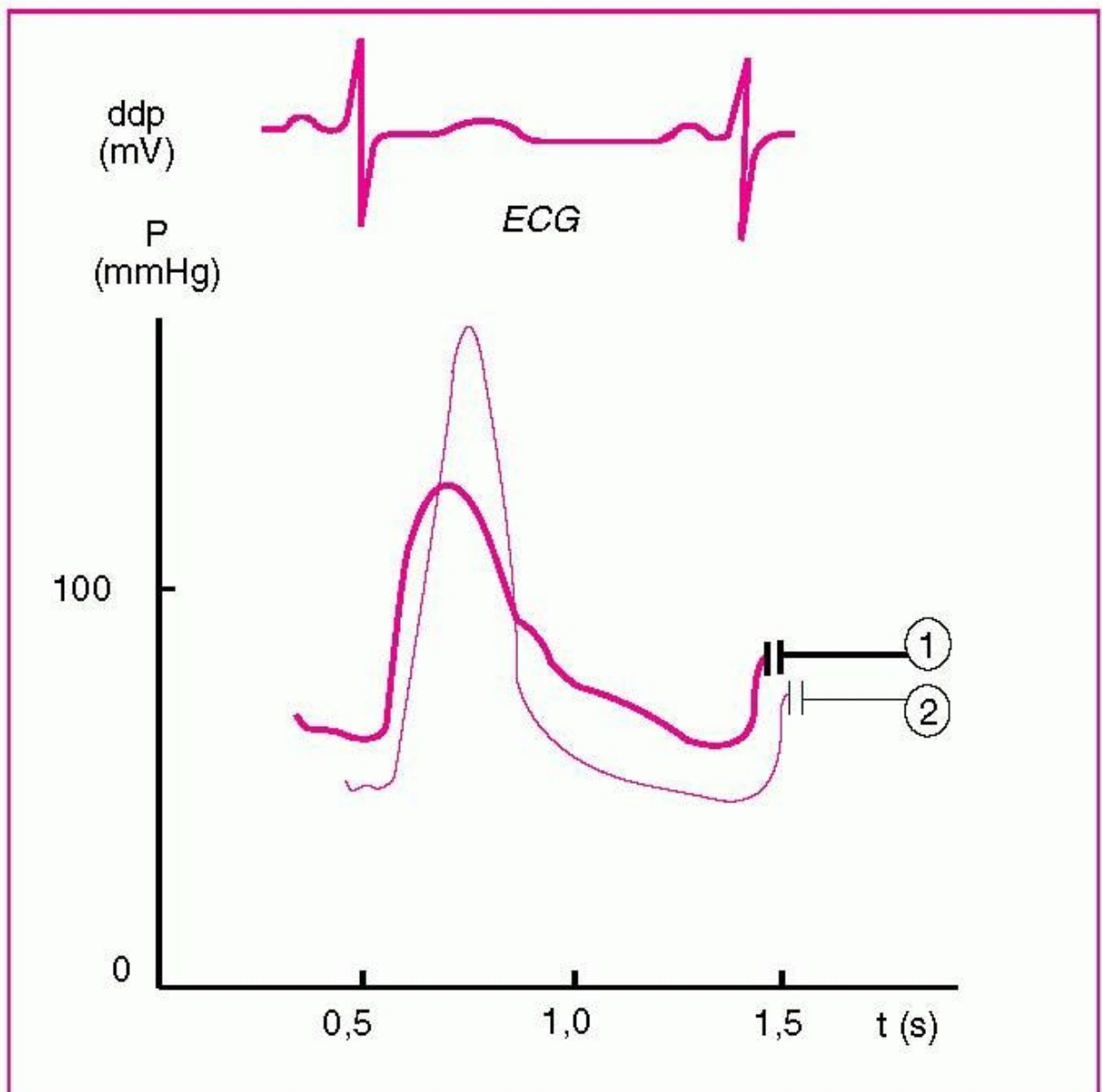


Figure 5.8 Enregistrements simultanés d'un tracé électrocardiographique en haut et de courbes de pression intravasculaire en bas. On a mesuré par cathétérisme la pression dans l'aorte initiale (1) et dans l'artère fémorale (2): sur la droite des pressions instantanées, on a fait figurer les pressions moyennes.

Chez un adulte jeune, les valeurs normales de pression dans l'aorte ou l'artère humérale, au repos et en position couchée, se situent:

- pour la systolique, entre 110 et 140 mmHg (17 kPa environ);
- pour la diastolique, entre 60 et 80 mmHg (9 kPa environ);
- pour la moyenne, entre 70 et 95 mmHg (11 kPa environ).

En position debout, les chiffres sont un peu plus bas. Chez la femme, les valeurs sont discrètement inférieures.

Par ailleurs, la pression artérielle s'élève habituellement avec l'âge (Fig. 5.10).

Ainsi, chez l'enfant jusqu'à 10 ans, la systolique est inférieure à 100 mmHg (13 kPa) et la diastolique est variable. Vers 50 ans, la systolique est volontiers voisine de 150 mmHg (20 kPa) et la diastolique ne dépasse pas 95 mmHg (12,5 kPa). Il est généralement admis que les valeurs de 160 mmHg (21 kPa) ou plus pour la systolique, et de 100 mmHg (13 kPa) ou plus pour la diastolique, sont pathologiques, mais on sera d'autant plus strict que le sujet est plus jeune.

Chez le sujet âgé, les artères sont plus rigides et responsables d'une augmentation de la pression artérielle différentielle (pression systolique - pression diastolique). Il est fréquent d'observer chez le sujet âgé des hypertensions artérielles systoliques isolées (pression systolique élevée mais pression diastolique normale ou faible). Celles-ci doivent être traitées avec précaution car une diminution pharmacologique de la pression artérielle peut entraîner une réduction préjudiciable du débit sanguin myocardique.

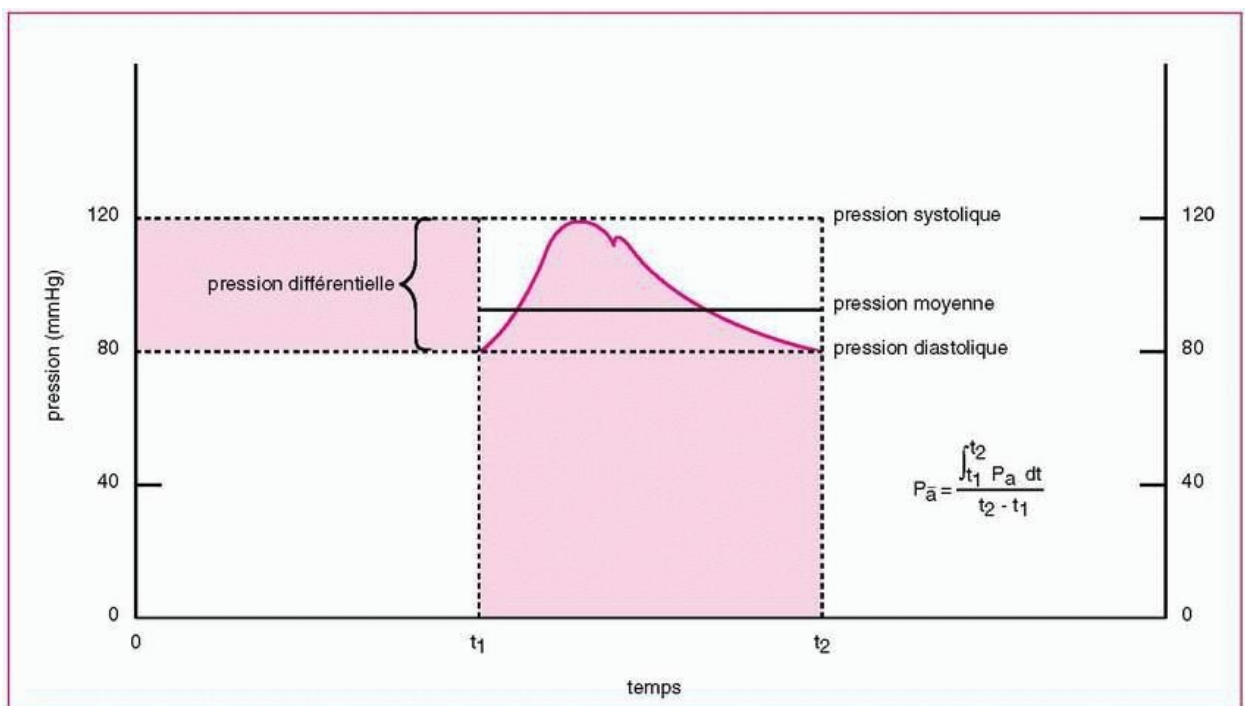


Figure 5.9 La pression moyenne (P_a) est calculée comme l'aire sous la courbe (surface hachurée) divisée par la durée du cycle cardiaque ($t_2 - t_1$).

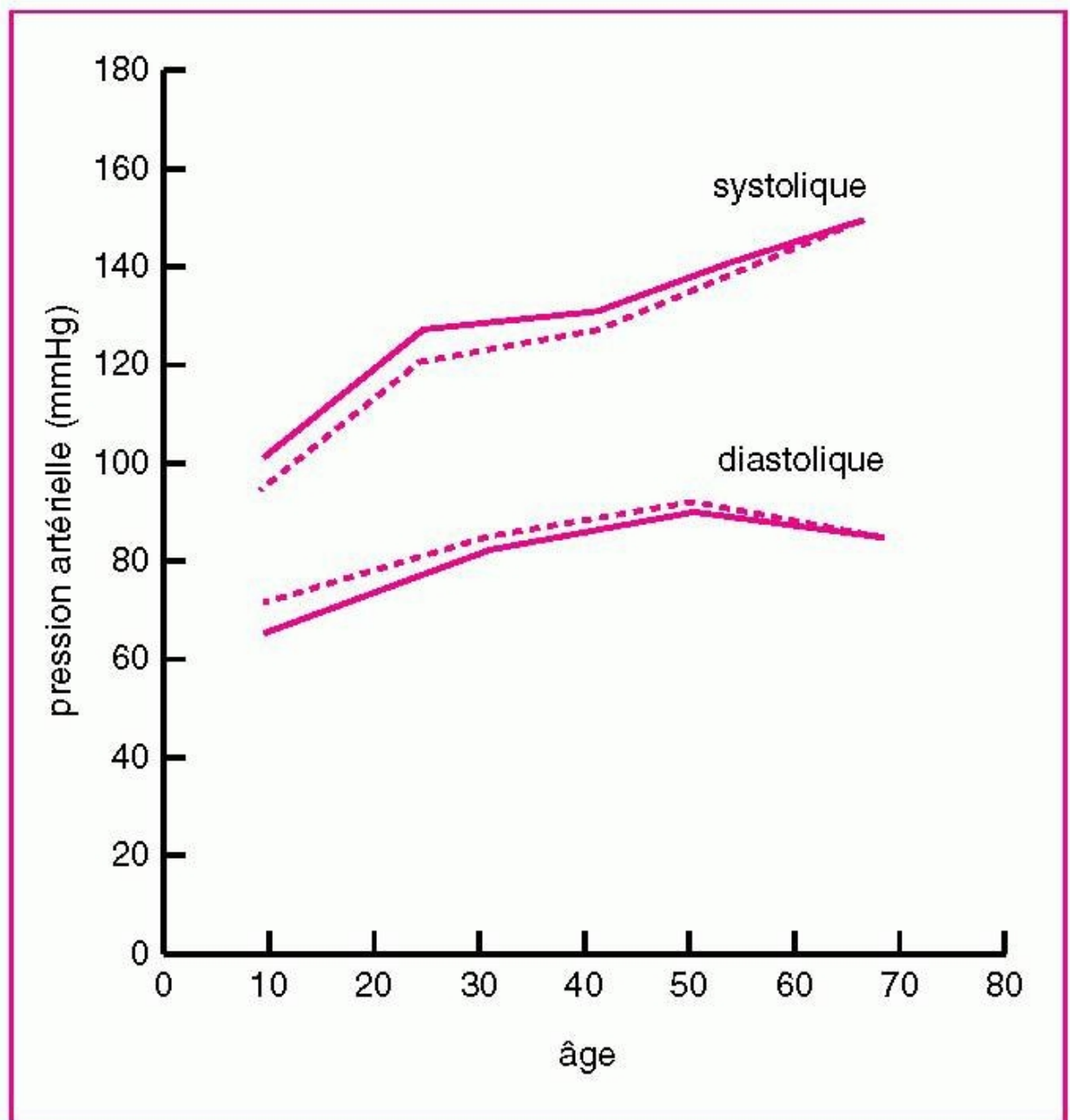


Figure 5.10 Évolution des pressions artérielles systolique et diastolique avec l'âge. D'après O'Rourke, 1982.

En s'éloignant de la racine de l'aorte, la pression moyenne s'abaisse discrètement, ce qui assure l'écoulement du sang, alors que la pression différentielle augmente, plus par élévation de la systolique que par diminution de la diastolique: ainsi, aux membres inférieurs, la systolique peut atteindre et dépasser 180 mmHg normalement en décubitus (24 kPa), alors que la pression moyenne n'y est qu'à peine inférieure à la valeur qu'elle a dans l'aorte.

Des enregistrements continus sur 24 h de la pression artérielle ont montré qu'elle s'élève modérément avec l'activité de l'organisme (exercice physique, émotions, activité intellectuelle, période digestive, etc.) et diminue au cours du sommeil. Ainsi, plus que la constatation d'un seul chiffre anormal, c'est la multiplication des mesures ou l'enregistrement continu mettant en évidence une

pression élevée en permanence, qui fera poser le diagnostic d'hypertension artérielle ou d'à-coups hypertensifs fréquents. C'est au cours des activités sportives que les élévations les plus marquées de la pression artérielle s'observent. Ainsi, au cours d'un exercice maximal, la systolique peut atteindre, voire dépasser 200 mmHg (26,5 kPa). C'est une des raisons pour lesquelles les exercices physiques violents sont formellement déconseillés aux sujets hypertendus ou porteurs de lésions vasculaires.

Autres grandeurs hémomécaniques et hémodynamiques de la circulation artérielle

Les propriétés mécaniques d'un vaisseau dépendent de sa géométrie et des proportions de ses différents composants décrits plus haut. Les fibres élastiques sont très distensibles et peuvent, sans se rompre et en gardant leur capacité de revenir à leur taille initiale, être étirées d'une longueur plusieurs fois supérieure à leur longueur de repos. La fonction des fibres élastiques consiste à produire des tensions élastiques et à résister à la force de distension de la pression sanguine sans dépense d'énergie. Les fibres de collagène sont très peu extensibles (environ 1 000 fois moins que l'élastine) et empêchent, lorsqu'elles sont sollicitées, la distension du vaisseau. Cependant, leur disposition dans la paroi artérielle fait qu'elles ne sont étirées que pour des niveaux de pression relativement élevés (supérieurs à environ 125 mmHg). La première preuve expérimentale de cette dissociation entre les fonctions mécaniques de l'élastine et du collagène ont été apportées par Roach et Burton dès 1957. Ces auteurs ont enregistré les relations tension-circonférence d'artères iliaques humaines sur des vaisseaux intacts, puis après digestion sélective des fibres d'élastine ou de collagène. Il apparaît alors clairement (Fig. 5.11) que la distension d'une artère dépend surtout de ses fibres élastiques pour des faibles niveaux de pression, puis que ses propriétés mécaniques sont celles des fibres collagène pour les pressions élevées. Chacun des deux éléments, l'élastine et le collagène seuls, ont des comportements élastiques quasi-linéaires jusqu'à un degré considérable d'extension. Quand tous deux sont contenus dans la paroi artérielle et que la pression de distension augmente, de plus en plus de fibres de collagène atteignent leur longueur d'inextensibilité et ajoutent leur contribution à la tension totale. Sur cette base, la pente initiale de la courbe tension-longueur renseigne sur le nombre et l'état des fibres élastiques, alors que sa pente finale peut être utilisée comme un index de la quantité et de l'état du collagène dans la paroi.

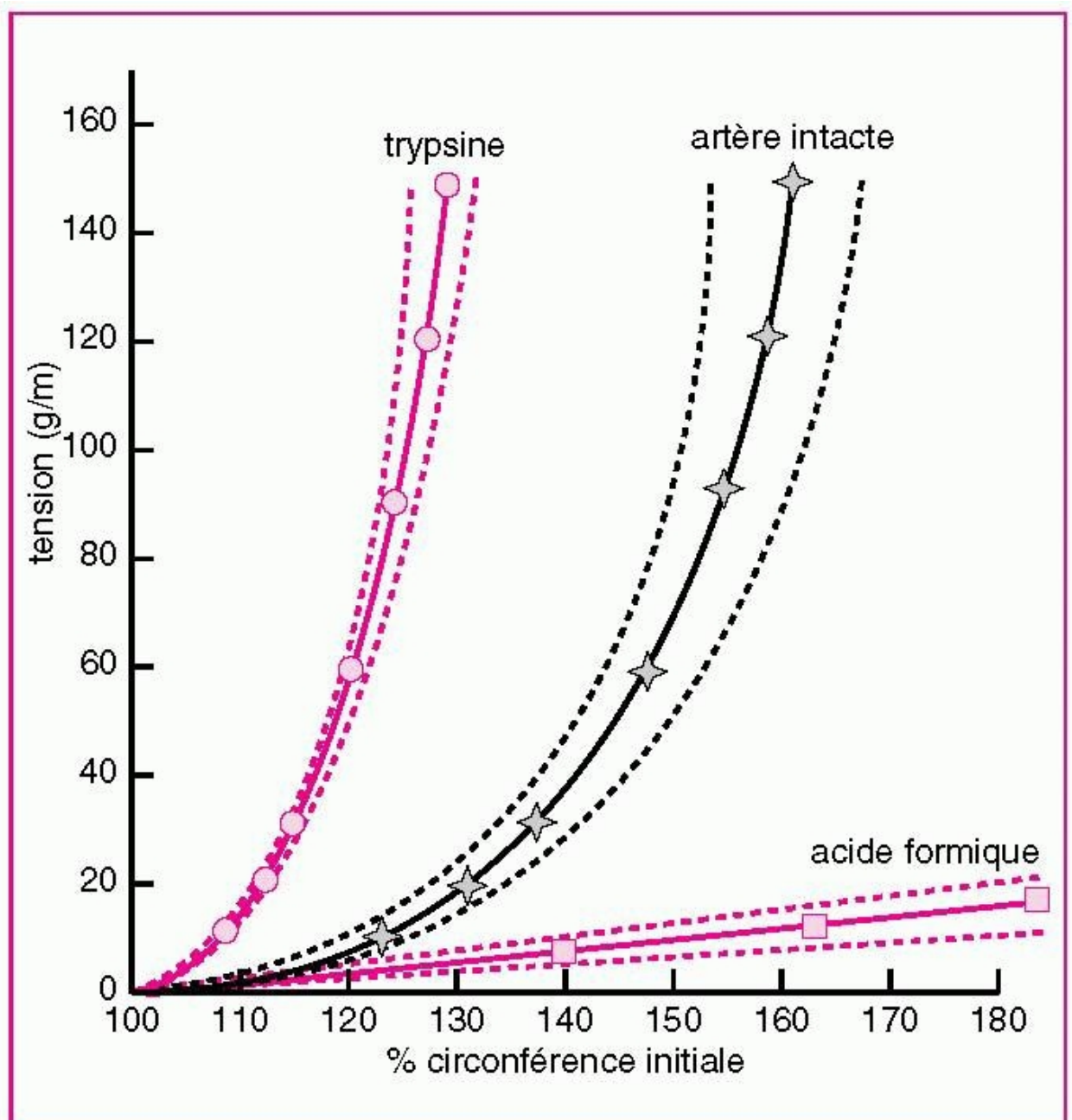


Figure 5.11 Relation déformation-tension d'une artère et après digestion sélective de ses fibres collagènes (par de la trypsine) ou de ses fibres élastiques (par l'acide formique). D'après Roach et Burton, 1957.

Propriétés mécaniques et fonctions d'amortissement des artères

Les grosses artères, de type élastique et musculo-élastique, opposent une très faible résistance au débit sanguin. Leur rôle hydraulique essentiel est lié à leur distensibilité et aux propriétés d'amortissement qui en découlent. Pendant la systole, le sang éjecté par le ventricule gauche distend l'aorte et les gros troncs artériels. Après la fermeture des valves aortiques, les parois élastiques des grosses artères reviennent vers leur position diastolique et, par là même, restituent le volume de sang qu'elles avaient emmagasiné pendant la systole, participant par là même au maintien de la pression artérielle diastolique (Fig. 5.12). Cette fonction d'amortissement de la paroi artérielle permet de

transformer la courbe de débit sanguin éjecté par le ventricule gauche (très pulsée) en des débits dans les artères périphériques beaucoup plus continus (Fig. 5.13). Un réseau artériel rigide ne pourrait assurer cette fonction d'amortissement. la pression et le débit artériels seraient alors beaucoup plus élevés pendant la systole et beaucoup plus bas pendant la diastole. La figure 5.12 illustre cette fonction d'amortissement de la paroi artérielle qui est directement liée à ses propriétés mécaniques. Celles-ci peuvent être mesurées très simplement expérimentalement à partir de la relation pression-volume d'un segment artériel isolé. Le rapport de l'augmentation ΔQ de volume induite par une augmentation ΔP de pression transmurale définit la compliance de ce vaisseau, exprimée en unité de volume par unité de pression.

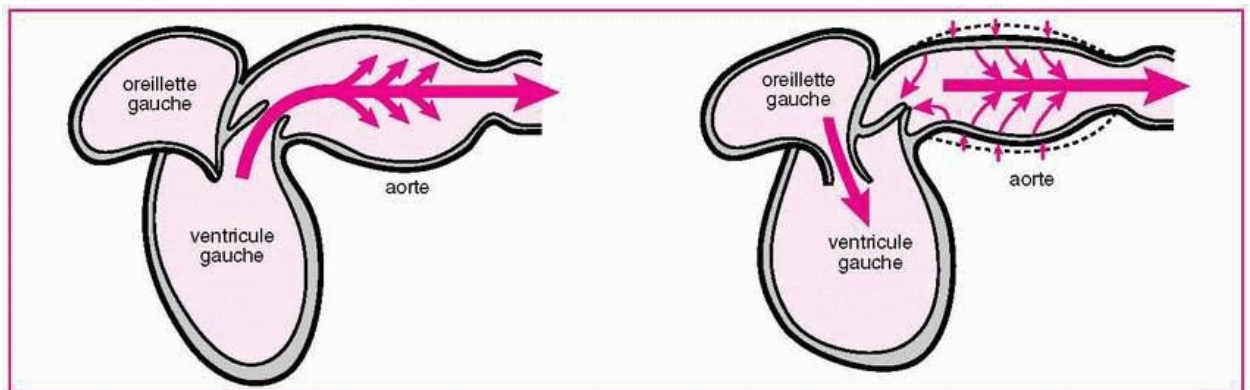


Figure 5.12 Environ 50% du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche est stocké dans les artères compliantes pendant la systole. Le volume sanguin stocké par les artères compliantes s'écoule vers la périphérie pendant la diastole.

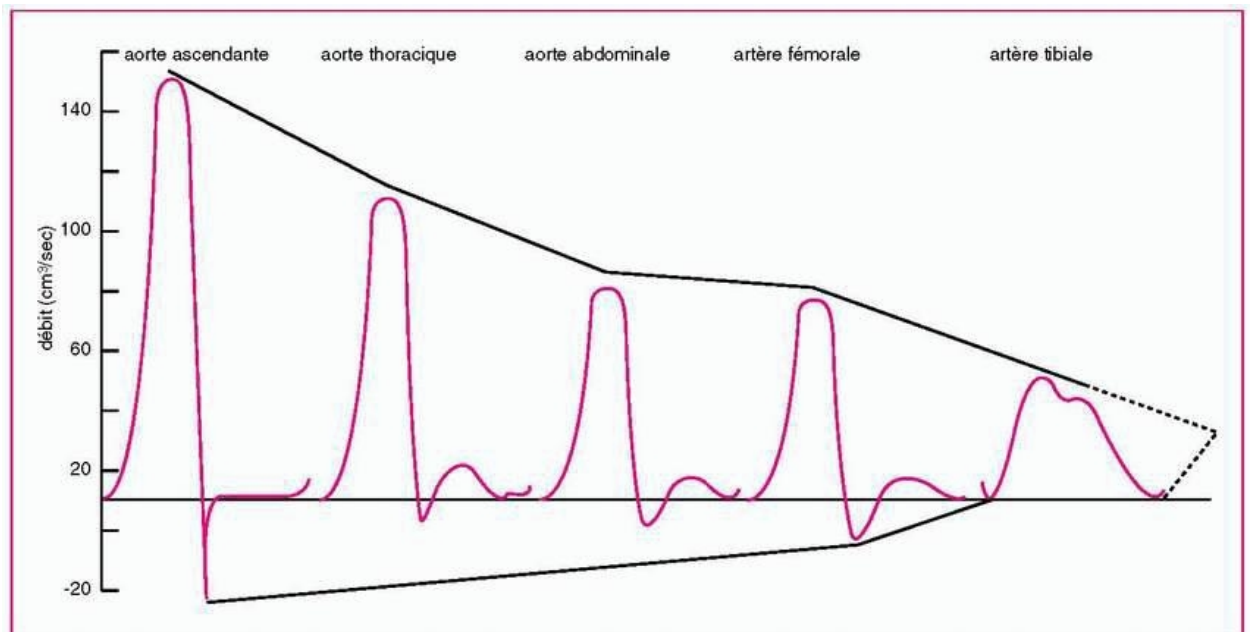


Figure 5.13 Représentation schématique des modifications de la morphologie des ondes de débit sanguin entre l'aorte ascendante et les artères distales. On observe principalement une diminution de l'amplitude du pic systolique de

débit. D'après O'Rourke, Safar, Dzau, 1983.

$$C = \Delta Q / \Delta P$$

La distensibilité (D , mmHg^{-1}) de ce même vaisseau est une caractéristique intrinsèque de sa paroi, indépendante de sa géométrie; elle définit les propriétés mécaniques du matériau. Elle s'exprime comme le rapport de la compliance et du volume artériel:

$$D = C / \text{Vol}$$

La relation pression-volume d'une artère n'étant pas linéaire, la compliance artérielle varie avec le niveau de pression de distension. Elle ne peut être définie quantitativement que pour un niveau de pression donné. Graphiquement, la compliance vasculaire est représentée par la pente de la courbe pression-volume (Fig. 5.14).

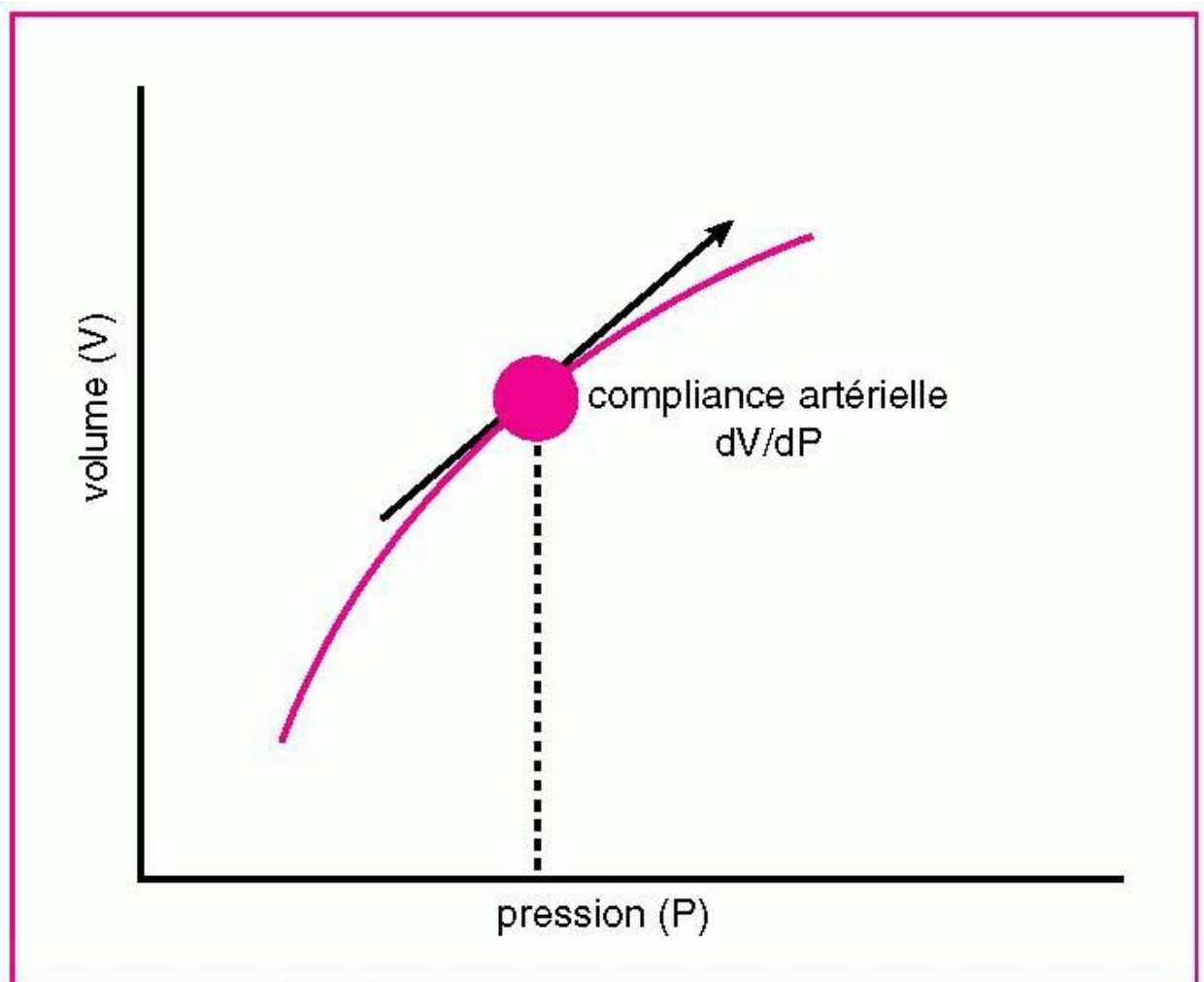


Figure 5.14 Relation schématique volume-pression d'un segment artériel. La dérivée de cette relation non linéaire représente en chaque point la compliance de ce segment.

Au cours du vieillissement de la paroi artérielle, le remplacement progressif des fibres élastiques par du tissu collagène diminue encore cette compliance (Fig.

5.15) : ainsi s'explique, en partie, l'élévation, progressive avec l'âge, de la pression systolique.

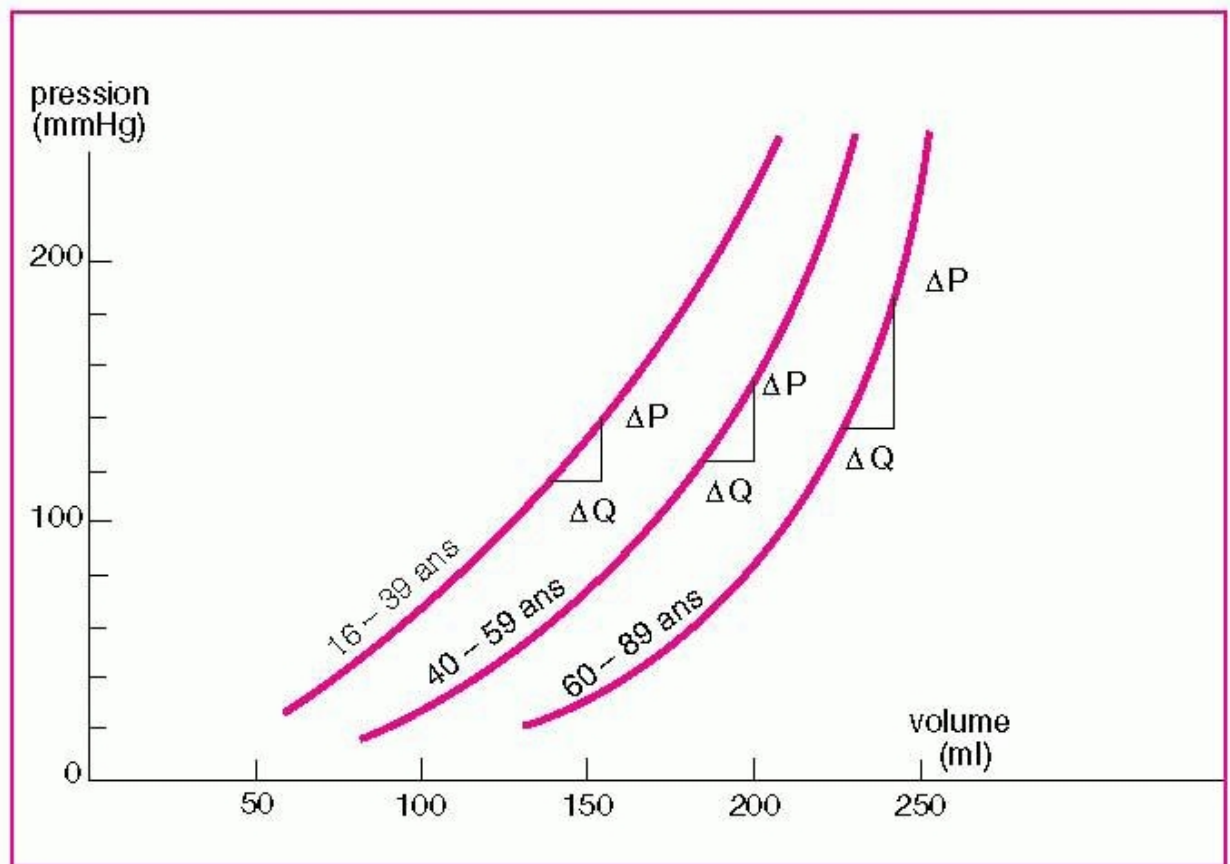


Figure 5.15 Relations pression-volume ($\Delta P/\Delta Q$: élastance dans le système artériel de l'adulte). Les trois courbes obtenues expérimentalement à différents âges ont des pentes différentes; la plus forte pente correspond à la tranche d'âge la plus élevée: pour un même volume ΔQ , la pression ΔP augmente avec l'âge.

Vitesse du sang dans les artères

La vitesse du sang (v) est la distance parcourue par l'ensemble du plasma et des éléments figurés dans un vaisseau par unité de temps, ce qui équivaut au rapport entre débit sanguin et surface de section:

$$v = \frac{Q}{S} \quad (Q: \text{débit}, S: \text{surface de section})$$

La vitesse sanguine moyenne varie donc de façon inversement proportionnelle à la surface de la section vasculaire. Elle diminue de l'aorte (0,30 à 0,40 m/s) aux artéioles (0,05 m/s) et sera minimale dans les circuits capillaires. La vitesse instantanée diffère beaucoup d'un vaisseau à l'autre et varie au cours du cycle cardiaque (Fig. 5.16). Elle est maximale pendant la systole puis diminue en fin de systole et pendant la diastole (en début de diastole, elle s'inverse, créant un flux rétrograde dans la colonne sanguine artérielle). Elle est en fait nulle en fin de diastole dans la plupart des artères, sauf dans celles s'abouchant dans un réseau de faible résistance (cas de la carotide interne où la perfusion est

permanente et des artères coronaires où le débit est essentiellement diastolique).

Il faut bien distinguer la vitesse d'écoulement du sang, correspondant à un transfert de matière, de la vitesse de propagation de l'onde pulsatile de pression, onde de choc correspondant à un transfert d'énergie, beaucoup plus rapide (plusieurs m/s). Bien que se développant au sein du même milieu liquide, les deux phénomènes sont fondamentalement aussi différents que le sont, dans l'air, la vitesse du vent et la vitesse de propagation du son.

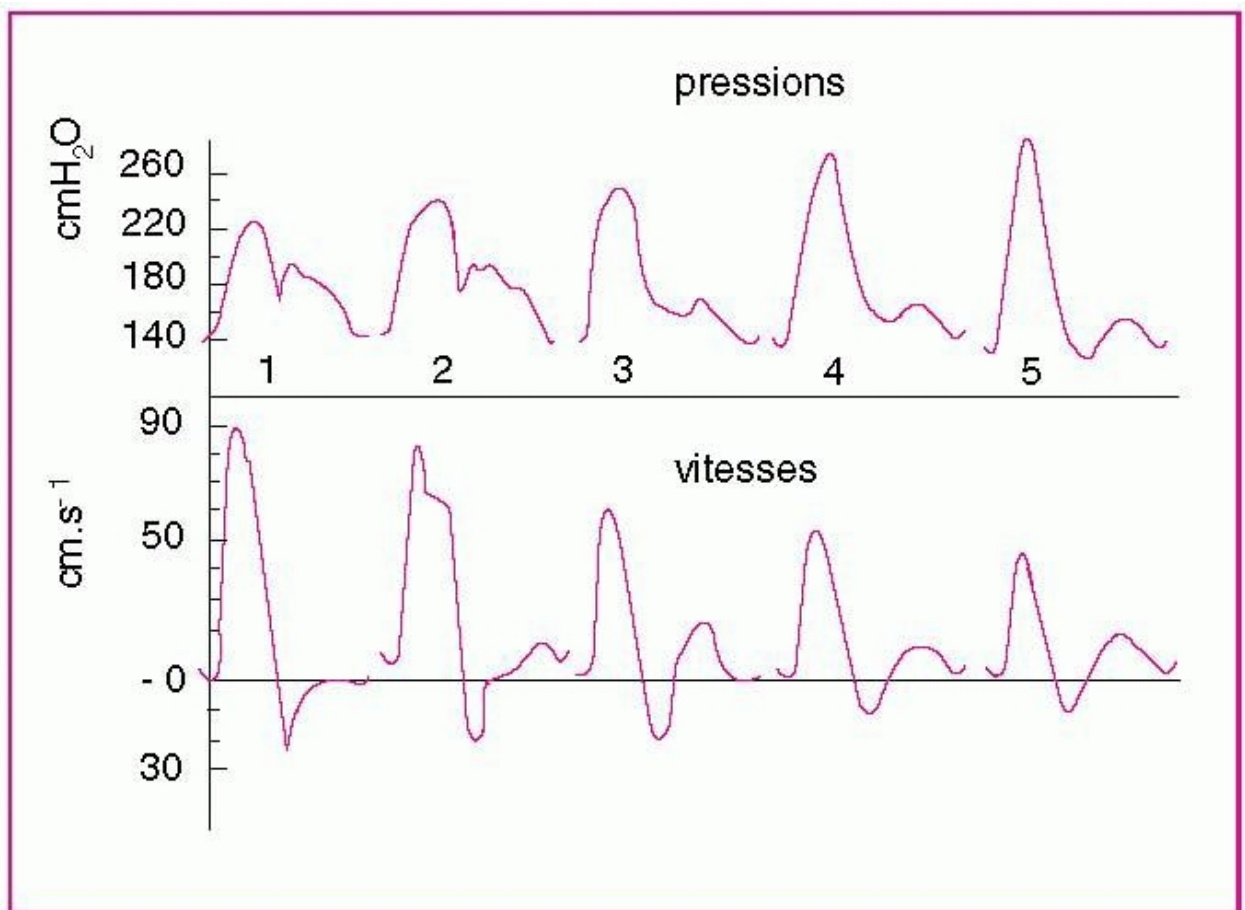


Figure 5.16 Ondes de pression et vitesses instantanées enregistrées simultanément dans l'aorte et dans une artère périphérique au cours d'un cathétérisme. 1: aorte ascendante; 2: aorte thoracique; 3: aorte abdominale moyenne; 4: aorte abdominale basse; 5: artère fémorale commune.

Résistance hémodynamique, impédance

Le secteur artériel est appelé secteur résistif parce que la résistance R opposée à l'écoulement, facile à déterminer de manière approximative ($R = P/\text{OV0422}$), est élevée. En réalité, l'obstacle à l'écoulement se situe principalement à la sortie du circuit, dans les artérioles, là où se produit une importante chute de pression. En effet, d'après la loi de Poiseuille, le facteur de loin le plus important de la résistance, le diamètre du vaisseau, intervient, pour un vaisseau isolé, à la puissance quatrième; or, le diamètre chute brusquement au passage des petites artères aux artérioles, phénomène non compensé par

l'augmentation progressive du nombre de vaisseaux à chaque bifurcation.

Pour un circuit électrique, on parle de résistance dans le cas d'un courant continu et d'impédance pour un courant alternatif: par analogie, le terme d'impédance artérielle est utilisé quand on tient compte des propriétés mécaniques (viscoélastiques) des parois et de l'intermittence de l'écoulement. Le calcul de l'impédance d'un réseau vasculaire nécessite la mesure des pressions et débits instantanés en un même point (en général à l'entrée) de ce réseau, et l'analyse par décomposition en série de Fourier de ces signaux. L'impédance vasculaire est une grandeur complexe qui rend compte de la *résistance dynamique* du réseau et du retard (déphasage) entre les signaux de pression et de débit en fonction de la fréquence du signal.

Lorsqu'on mesure la pression artérielle en différentes circonstances, on constate qu'elle varie: elle s'abaisse au cours de l'exercice musculaire et augmente lors d'un choc traumatique par exemple. C'est la modification du tonus du muscle lisse pariétal des artérioles qui permet ces variations. Les gros troncs artériels sont certes susceptibles de modifier légèrement leur calibre, mais c'est surtout sur les petites artères et les artérioles que la vasomotricité est efficace, ce qui permet d'assurer deux fonctions différentes et complémentaires: d'abord, contrôle de la résistance hémodynamique systémique totale permettant de maintenir ou de faire varier la pression artérielle moyenne selon les nécessités hémodynamiques générales; ensuite, par variation des résistances d'un territoire donné, répartition du débit périphérique selon les nécessités métaboliques, c'est-à-dire préférentiellement vers les tissus ou les organes les plus actifs dans une circonstance déterminée.

Dans un circuit électrique, la résistance R au passage du courant est le rapport qui existe entre la différence de potentiel (U) et l'intensité du courant (I):

$U = RI$ ou $R = U/I$. C'est la loi d'Ohm.

Pour un circuit hydraulique (ou hémodynamique), on décrit par analogie une résistance R_h qui est le rapport liant la différence de pression aux bornes du circuit (ΔP ou P) et le débit de liquide (Q) dans le circuit: $\Delta P = R_h Q$ ou $R_h = \Delta P/Q$.

La loi de Poiseuille précise que cette résistance dépend des propriétés rhéologiques du liquide (μ = viscosité) et de la géométrie du conduit dans lequel il circule (l = longueur, r = rayon): $R_h = 8 \mu l / r^4$.

Contrôles vasomoteurs

Le muscle lisse des artères est sous contrôle nerveux, métabolique et hormonal. La commande sympathique adrénergique, s'adressant à toutes les artérioles et anastomoses artérioveineuses, agit surtout sur l'hémodynamique générale, alors que les métabolites et les protéines issus des réactions tissulaires ont des actions essentiellement locales, permettant une adéquation perfusion-métabolisme optimale: ils agissent au niveau des sphincters précapillaires à l'entrée de la microcirculation. Une commande parasympathique existe pour certains territoires. Elle constitue de fait une transition entre le contrôle nerveux à vocation diffuse et le contrôle humoral à vocation locale car, bien que nerveux,

ce système particulier n'a que des actions locales au service du métabolisme de certains tissus.

Régulation de la pression artérielle

La pression artérielle au repos est l'une des grandeurs hémodynamiques les plus stables: elle ne varie pas de plus de 10 mmHg (un peu plus de 1 kPa) autour de la valeur moyenne. Elle est donc étroitement régulée par des mécanismes efficaces qui interfèrent entre eux et en déterminent sa valeur définitive; agissant dans des domaines très divers, ils n'ont pas tous la même importance dans les conditions physiologiques et, à plus forte raison, en pathologie. Différents modes de classement ont été proposés. L'un d'entre eux fait intervenir le délai de mise en jeu des mécanismes de régulation; c'est actuellement le plus utilisé.

Dans le système nerveux autonome, il existe des mécanismes immédiats de régulation de la pression artérielle, ce qui explique leur temps de réponse inférieur à la minute: ils sont mis en jeu à partir de barorécepteurs agissant dans toutes les circonstances, de chémorécepteurs mis en jeu seulement dans des situations d'urgence [l'hypoxie avec chute de la PaO_2 au-dessous de 75 mmHg (10 kPa) déclenche une hypertension] et de centres vasomoteurs, stimulés lorsque la pression artérielle moyenne chute au-dessous de 50 mmHg, c'est-à-dire en ultime recours.

Les mécanismes d'action rapide sont pleinement efficaces dans l'heure qui suit la perturbation: parmi ceux-ci, on trouve un mécanisme humoral, l'activation de l'angiotensine, puissant vasoconstricteur faisant intervenir l'appareil juxtaglomérulaire rénal (voir chapitre « Rein et milieu intérieur »), et deux phénomènes mécaniques, échanges liquidiens dans les réseaux capillaires systémiques (le débit de filtration augmente quand la pression endovasculaire s'élève) et relâchement du tonus musculaire lisse vasculaire (le muscle vasculaire se relâche lorsque la pression de perfusion est en permanence élevée).

Dans les mécanismes d'action retardée sont regroupés ceux qui ne sont efficaces qu'au bout de plusieurs heures ou quelques jours: de nature hormonale (aldostérone et hormone antidiurétique), ils agissent principalement sur le volume sanguin total, par le jeu de l'excrétion rénale de sodium et d'eau.

Il faut donc envisager la régulation de la pression artérielle comme le résultat de la superposition et de la complémentarité de différents niveaux de commande et de différents mécanismes. Il y a en effet un mécanisme nerveux, à partir des barorécepteurs, particulièrement efficace pour éviter tout changement brutal de la pression et des systèmes complexes de contrôle hormonal qui n'interviennent qu'avec un certain retard. Le premier mécanisme permet donc une régulation instantanée; les autres interviennent dans les situations chroniques

Régulation réflexe de la pression artérielle

Ce mécanisme, sollicité en permanence, assure la constance de la pression dans toutes les circonstances habituelles, en jouant sur le débit cardiaque et les

résistances systémiques, dans une relation semblable à celle de la loi d'Ohm mais appliquée à la circulation ($P = Q \times R$). Son mode d'action fait intervenir des modifications instantanées de la fréquence cardiaque et du tonus vasomoteur périphérique.

Ce sont les variations de la pression elle-même qui mettent en jeu les réactions correctrices; il s'agit donc d'une régulation par rétroaction négative. Son efficacité et le sens de son intervention sont mis en évidence par l'hypertension artérielle permanente déclenchée, chez le chien, par l'interruption expérimentale du circuit réflexe (Fig. 5.17), avec tachycardie et vasoconstriction.

Le circuit réflexe dépend du système nerveux autonome et a pour point de départ des structures sensibles à la pression, les barorécepteurs, qui recueillent l'information et la transmettent aux centres régulateurs par l'intermédiaire de nerfs afférents (dits de Hering et de Ludwig Cyon chez le chien). Ces centres, situés dans le système nerveux central, transmettent les ordres régulateurs par des nerfs efférents qui appartiennent aux contingents parasympathique et sympathique et contrôlent l'activité cardiaque et le tonus vasomoteur artériolaire. Il y a donc une boucle de contrôle; c'est pourquoi on parle d'autorégulation par rétroaction ou rétrocontrôle négatif (négatif car la variation dans un sens de la pression artérielle entraîne une réaction inverse qui tend à ramener la pression à sa valeur initiale).

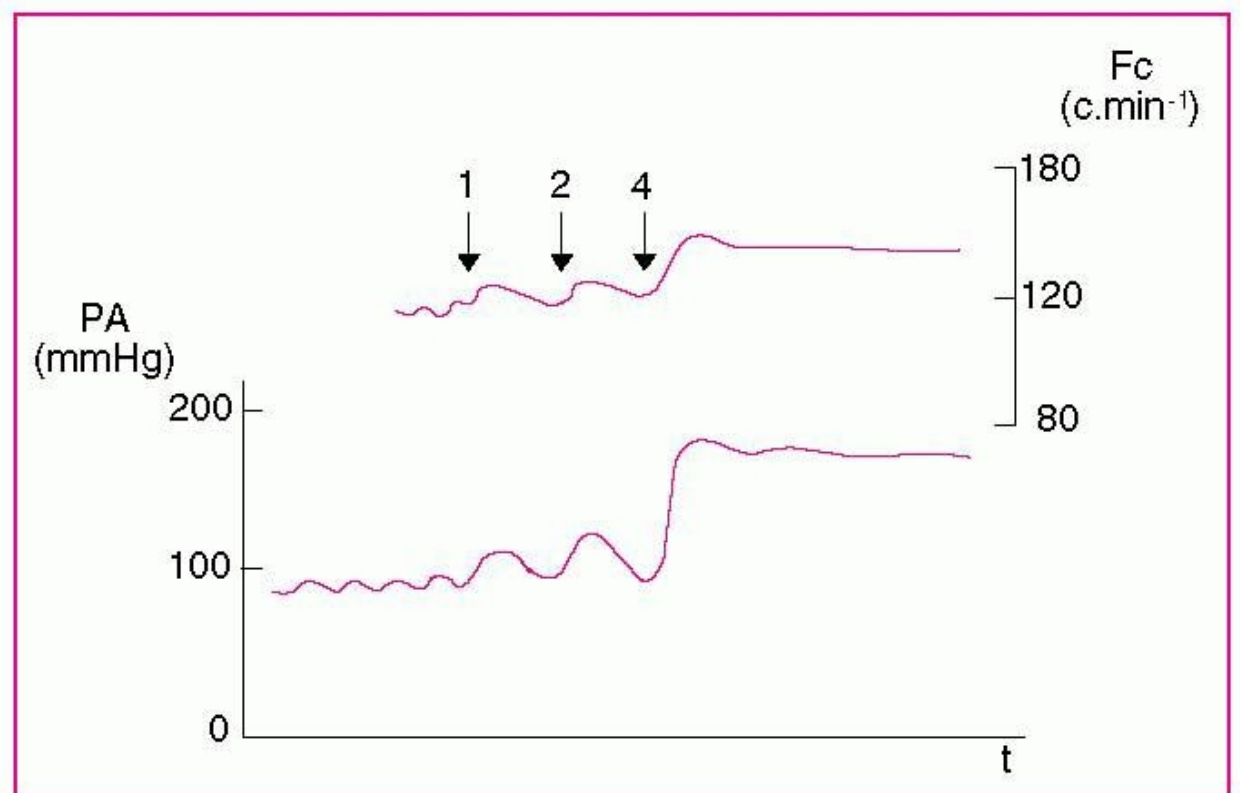


Figure 5.17 Évolution de la fréquence cardiaque (tracé du haut) et de la pression artérielle moyenne (tracé du bas), lors d'une désafférentation barosensible chez le chien. Il s'agit de sections successives de 1, puis 2 et des 4 nerfs dépresseurs entraînant respectivement des augmentations faibles et

Tous ces récepteurs n'ont pas des caractéristiques identiques mais, globalement, l'ensemble commence à décharger quand la pression atteint une valeur seuil de 50 mmHg (7 kPa environ) et se sature à partir de 160-180 mmHg (22 kPa) (Fig. 5.19). Entre ces deux limites, ces récepteurs sont sensibles à la fois à la composante moyenne de la pression et à sa dérivée par rapport au temps.

En conséquence, dans les circonstances normales d'activité, une variation, même peu importante, de la pression provoquera l'émission de messages précis susceptibles d'induire de puissants réflexes ramenant la pression à ses valeurs normales.

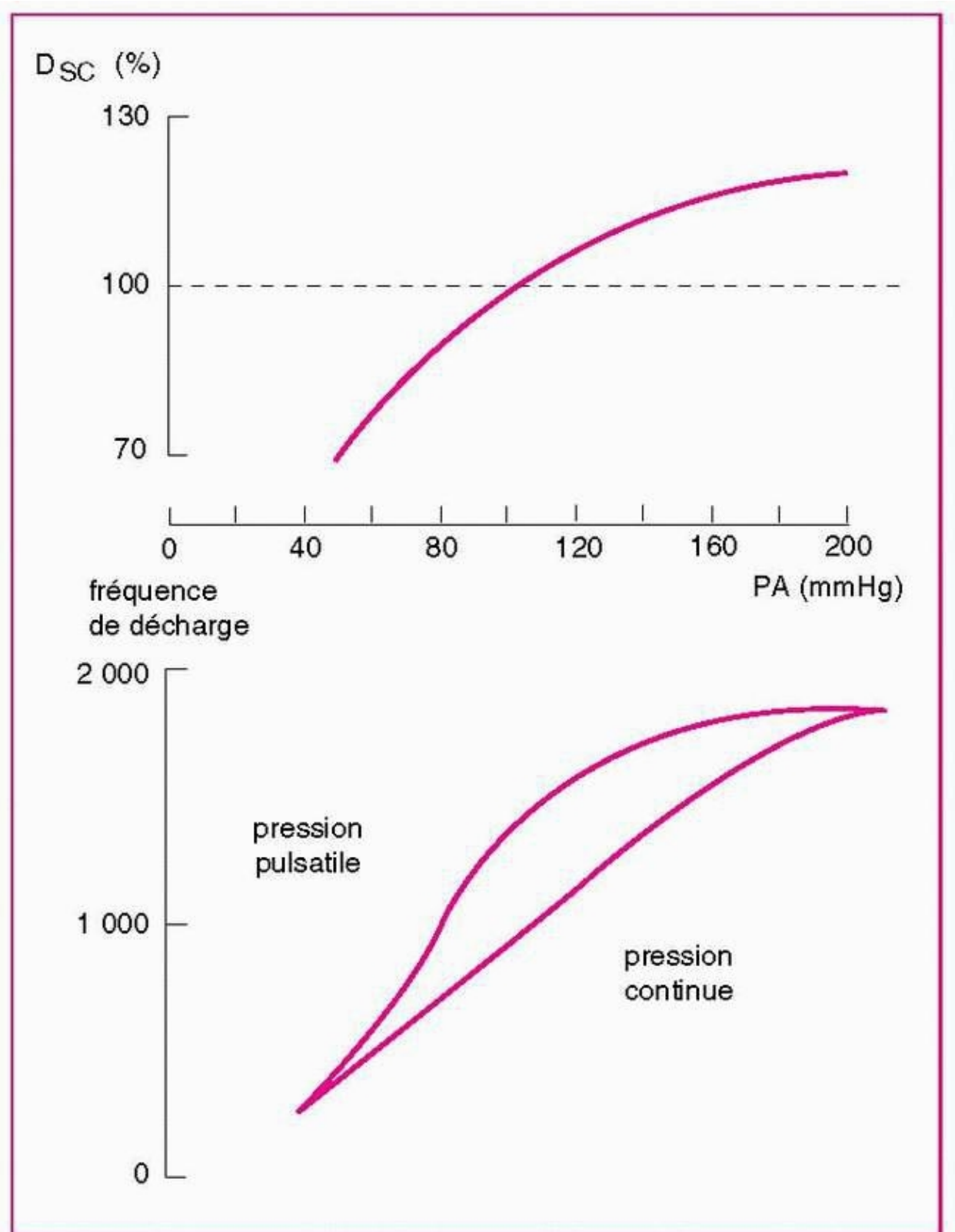


Figure 5.19 Modalités de fonctionnement des barorécepteurs sinocarotidiens en

regard des modifications de la pression artérielle générale.

En haut: modifications du diamètre d'un sinus carotidien (distension) En bas: modifications de la fréquence de décharge des récepteurs (barosensibilité) dans le cas d'une pression pulsatile ou d'une pression continue.

En situation normale, les impulsions émises par les barorécepteurs modèrent en permanence les centres de commande de la pression; c'est pourquoi les nerfs issus des barorécepteurs sont qualifiés de dépresseurs. Ces récepteurs sont actifs en toutes circonstances physiologiques: par exemple, lors du passage de la position couchée à la station debout ou assise, ils sont moins stimulés, ce qui prévient normalement une hypotension immédiate dont la manifestation clinique peut aller jusqu'à la perte de conscience. À l'opposé, ils peuvent émettre de puissants messages freinateurs: la stimulation manuelle des sinus carotidiens, ou le port de chemises au col trop serré, simulant une hypertension majeure, peuvent entraîner un arrêt cardiaque transitoire.

En revanche, ce réflexe n'agit pas à long terme: en effet, en cas d'hypo- ou d'hypertension permanente, les récepteurs s'adaptent en quelques jours au niveau de pression auquel ils sont soumis. D'autres processus interviennent dans la régulation à long terme.

Centres régulateurs

Il faut se les représenter comme un ensemble de cellules nerveuses et d'interconnexions situées à plusieurs niveaux du système nerveux, recevant les afférences et y répondant par des ordres régulateurs émis vers les efférences. Les voies afférentes, groupées dans les IX^e (glossopharyngien) et X^e (pneumogastrique) paires de nerfs crâniens projettent leur activité sur le noyau du faisceau solitaire au niveau du bulbe (Fig. 5.20); certaines fibres croisent la ligne médiane pour gagner le côté opposé. Le premier relais se fait dans le noyau du tractus solitaire qui émet des fibres efférentes à destinations sympathique et parasympathique. Les fibres vagales (parasympathiques) naissent dans le noyau dorsal du vague et gagnent le pneumogastrique. Les fibres à destination sympathique font relais dans la substance réticulée bulbaire (Fig. 5.20) et, par le faisceau bulbospinal, gagnent les cornes latérales de la moelle dorsolombaire d'où partent les fibres adrénergiques vasomotrices.

Comme on l'a déjà vu, cet ensemble engendrerait une hypertension artérielle s'il n'était pas freiné en permanence par les messages issus des barorécepteurs sensibles à la distension physiologique des sinus carotidiens et de la crosse aortique.

pression jusqu'à ce que réapparaisse l'inhibition. À l'opposé, toute élévation intempestive de la pression endosinusienne et aortique entraînera un accroissement notable de l'inhibition, d'où bradycardie et vasodilatation qui vont faire baisser la pression très rapidement.

Cette boucle de régulation est étroitement liée au fonctionnement du système nerveux central. Les états d'excitation (stress, émotions, activité physique) peuvent ainsi élever transitoirement le niveau de régulation et, à l'opposé, les états de dépression (repos, sommeil) s'accompagnent généralement d'une baisse modérée des valeurs de pression.

Contrôle hormonal de la pression

Il agit à moyen et long terme, venant en relais de la régulation réflexe. Sans détailler les commandes hormonales des volumes liquidiens qui n'interviennent qu'à long terme, nous insisterons sur l'intervention de l'appareil juxtaglomérulaire du rein (voir chapitre « Rein et milieu intérieur»). Celui-ci se comporte à la fois comme un baro- et un chémorécepteur. Il est, en effet, sensible à la pression sanguine moyenne régnant dans les artérioles à l'entrée des glomérules et à la concentration en sodium intratubulaire: toute baisse de la première ou élévation de la seconde entraînera la libération d'une enzyme, la rénine, qui initialise une série de réactions biochimiques transformant un précurseur inactif en une protéine active, l'angiotensine II, d'effet hypertenseur. Celle-ci agit directement par un effet vasoconstricteur puissant, et indirectement par stimulation de la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale.

C'est un mécanisme à court et moyen terme qui intervient en permanence dans la régulation de la pression artérielle: ainsi est-il sollicité, par exemple, par le simple passage du clino- à l'orthostatisme. Il intervient préférentiellement pour maintenir une pression intravasculaire suffisante à assurer la filtration glomérulaire.

Un autre mécanisme permet de faire face à des hypotensions brutales et dangereuses: c'est la sécrétion d'adrénaline, vasoconstricteur puissant. Ce mécanisme, faisant intervenir la médullosurrénale, établit un pont entre les commandes nerveuses et hormonales.

En pathologie, des sécrétions anormalement élevées de ces différentes hormones peuvent être à l'origine d'hypertensions artérielles permanentes ou paroxystiques curables chirurgicalement.

Contrôle local (autocrine et paracrine) du tonus vasomoteur

In vivo, les cellules endothéliales sont exposées à un environnement mécanique et chimique complexe qui influence à la fois leur structure et leur fonction. Interface cellulaire entre le flux sanguin et la paroi artérielle, l'endothélium représente la barrière interne du tissu vasculaire, et joue un rôle important dans la transmission et la transduction de l'information à partir du sang vers la paroi artérielle sous-jacente. L'endothélium a un rôle clef dans les conditions physiologiques (contrôle du diamètre artériel, propriétés anti-agrégantes de sa surface luminale, régulation de la perméabilité vasculaire) et également dans certaines circonstances pathologiques associées à l'inflammation aiguë, aux

phénomènes de cicatrisation et aux désordres cardiovasculaires, comme l'athérosclérose. L'endothélium est alors impliqué dans un processus où interviennent des facteurs sanguins humoraux et/ou des facteurs mécaniques.

L'endothélium, désormais considéré comme un véritable organe régulant de nombreuses fonctions vasculaires, peut synthétiser et sécréter, sous l'action de différents agonistes, des substances vasoactives qui diffusent vers le muscle lisse sous-jacent et provoquent sa contraction ou sa relaxation.

Facteurs endothéliaux vasodilatateurs

En 1980, Furchgott et Zawadzki ont été les premiers à mettre en évidence le rôle indispensable de l'endothélium dans la relaxation d'artère isolée en réponse à l'acétylcholine. Cette découverte a d'abord permis de mettre en avant le rôle majeur de l'endothélium dans le contrôle local du tonus vasomoteur. Ce facteur relaxant dépendant de l'endothélium (EDRF) a ensuite été caractérisé comme étant le monoxyde d'azote (NO). Dans les cellules endothéliales, une enzyme, la NO synthase, présente sous sa forme constitutive (NOSc) et activée par le complexe Ca^{2+} -calmoduline, catalyse la synthèse de NO à partir de L-arginine. Il existe une forme de NO synthase induite (NOSi) par les médiateurs immuno-inflammatoires dans les macrophages et dans les cellules musculaires lisses. Alors que la NOSc est activée très rapidement (quelques secondes), la NOSi n'est activée dans les processus inflammatoires qu'après quelques heures. Les quantités de NO produites par la NOSi sont environ 1 000 fois plus élevées que celles résultant de l'activation physiologique de la NOSc.

Des agonistes comme l'acétylcholine, la bradykinine, l'histamine, la sérotonine, l'endothéline, la noradrénaline, l'ADP, la thrombine, et la substance P augmentent la concentration en Ca^{2+} dans les cellules endothéliales et peuvent ainsi stimuler la production de NO. L'agoniste, en fixant son récepteur endothélial, va activer la voie des phosphoinositols et favoriser la libération de Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique (RS). Le calcium libre se lie à la calmoduline et forme un complexe Ca^{2+} -calmoduline, principal cofacteur de la NO-synthase constitutive. En présence d'un autre cofacteur, la NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate), la NOSc va transformer la L-arginine en citrulline et libérer le NO (Fig. 5.21). Le NO produit est un composé très labile qui diffuse vers les cellules musculaires lisses sous-jacentes et active la guanylate cyclase soluble qui transforme la guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPC). La GMPC formée active les protéines kinases GMPC-dépendantes qui provoquent la relaxation du muscle lisse. Ces kinases peuvent inhiber la contraction du muscle lisse soit en diminuant l'hydrolyse des phosphoinositides, soit en réduisant l'activité de la kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK), soit enfin en activant les Ca^{2+} -ATPases permettant la sortie du calcium vers le réticulum sarcoplasmique ou vers l'extérieur de la cellule. Le stimulus physiologique le plus important de la production de NO est lié au frottement du sang sur l'endothélium: il varie avec le débit local, le rayon vasculaire et les conditions d'écoulement.

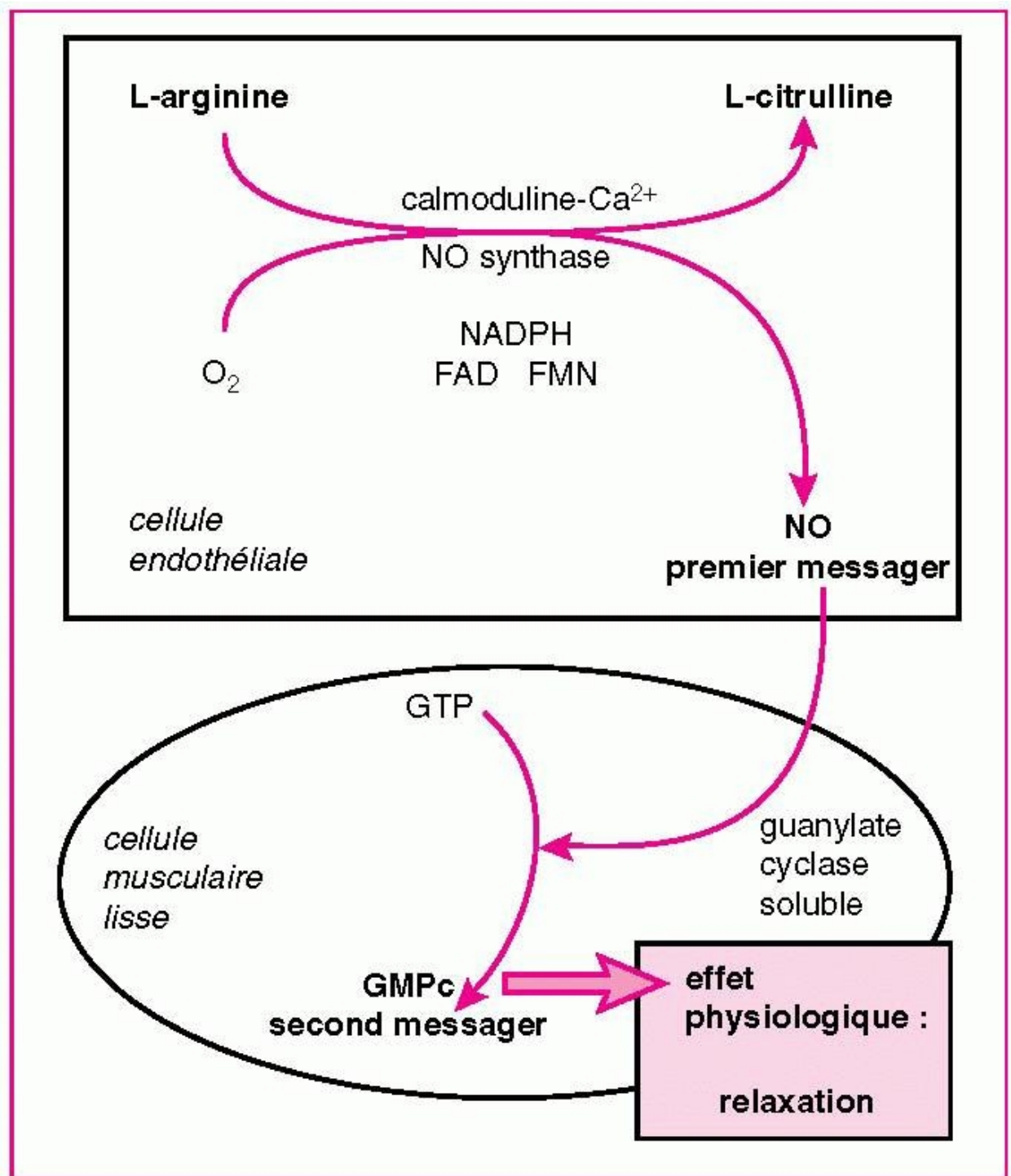


Figure 5.21 La voie de la L-arginine-NO-GMPc.

NO: monoxyde d'azote; **NADPH:** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate; **FAD:** Flavine Adénine Dinucléotide; **FMN:** Flavine Mononucléotide; **GTP:** Guanosine Triphosphate; **GMPc:** Guanosine Monophosphate cyclique.

Facteur endothélial hyperpolarisant (Endothelium derived hyperpolarizing factor ou EDHF)

L'acétylcholine, au contact de l'endothélium, induit une hyperpolarisation de la membrane des cellules musculaires lisses sous-jacentes dépendante de

l'endothélium qui produit une substance diffusant vers le muscle lisse. Dans la plupart des cas, le NO ne modifie pas le potentiel de membrane des cellules musculaires lisses et ne peut donc pas être tenu pour responsable de cette hyperpolarisation membranaire. On a donc émis l'hypothèse de l'existence d'un autre agent, l'EDHF, dont la nature n'a toujours pas été identifiée. L'EDHF semble agir sur le muscle lisse en ouvrant les canaux potassiques. La contribution de l'EDHF aux relaxations endothélium-dépendantes varie selon le lit vasculaire et selon la taille des vaisseaux étudiés. La production d'EDHF par les cellules endothéliales est également contrôlée par la concentration de Ca^{2+} cytosolique; elle est inhibée par des antagonistes de la calmoduline. Le récepteur membranaire des cellules endothéliales, responsable de la production d'EDHF induite par l'acétylcholine, diffère pharmacologiquement de celui qui induit la production d'EDRF-NO; le premier appartiendrait au sous-groupe des récepteurs muscariniques M_1 et le second aux sous-groupes M_2 ou M_3 .

Prostacycline

C'est en 1976 que Moncada et Vane ont mis en évidence l'action vasodilatatrice et anti-agrégante d'une substance dérivée des prostaglandines, la prostacycline (PGI_2). Synthétisée dans les tissus vasculaires de la plupart des mammifères, la prostacycline est produite à partir de l'acide arachidonique libéré à partir des phospholipides membranaires. Dans la paroi des vaisseaux sanguins, la prostacycline est un des produits majeurs de la cyclo-oxygénase, l'enzyme finale de sa synthèse étant la prostacycline-synthétase. La prostacycline est rapidement convertie en 6-céto-Fla-prostaglandine, dépourvue d'activité biologique. Les cellules endothéliales sont le site majeur de production de la prostacycline qui induit une relaxation du muscle lisse vasculaire par activation de l'adénylyl cyclase et augmentation de la production d'un nucléotide, la 3',5' adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Comme l'EDRF, son action est principalement locale. La synthèse de PGI_2 induite par des agonistes est transitoire et dépend de l'élévation de la concentration de calcium intracellulaire. Dans le cas d'une action conjointe, les effets relaxants de la PGI_2 et du NO sont simplement additifs. En revanche, en ce qui concerne l'agrégation plaquettaire, les deux médiateurs endothéliaux agissent en synergie: des concentrations sous-liminales des deux substances associées induisent une inhibition profonde de l'agrégation plaquettaire.

Facteurs endothéliaux vasoconstricteurs

L'endothélium peut également produire des agents directement ou indirectement vasoconstricteurs. Les principaux sont les endothélines et des facteurs dérivés de l'acide arachidonique.

Endothélines

Dans certaines conditions, en particulier en cas d'anoxie prolongée, les cellules endothéliales libèrent un peptide vasoconstricteur extrêmement puissant, l'endothéline 1. Il existe au moins trois types d'endothéline; tous sont des peptides composés de 18 acides aminés, de structure très proche d'un venin de serpent, la safaratoxine S6. L'endothéline 1, synthétisée par l'endothélium

humain, est le plus puissant vasoconstricteur endogène connu. Un précurseur de l'endothéline, la pré-endothéline ou *big-endothelin* est d'abord synthétisée par la cellule endothéliale; une enzyme de conversion, elle aussi endothéliale, permet la transformation de la *big-endothelin* en endothéline active. Les cellules endothéliales libèrent de l'endothéline préférentiellement vers leur pôle basal, c'est-à-dire vers les cellules musculaires lisses sous-jacentes.

Facteurs dérivés de l'acide arachidonique

Lorsqu'on a découvert qu'il existait des vasoconstrictions médiées par l'endothélium, il est apparu très rapidement que certaines de celles-ci étaient bloquées par les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, tandis que d'autres ne l'étaient pas. Dans certaines artères, les contractions dépendantes de l'endothélium sont médiées soit par le thromboxane (TXA₂), soit par des endoperoxydes d'origine endothéliale. Peu de stimulations physiologiques induisent des contractions dépendantes de l'endothélium sensibles aux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, la réponse la plus importante étant probablement celle liée à la distension vasculaire. L'étirement de la paroi vasculaire par des augmentations subites de la pression artérielle stimule la libération de facteurs constricteurs endothéliaux entraînant la contraction du muscle lisse vasculaire sous-jacent, tendant à restaurer ou à maintenir un débit physiologique. Ce type de phénomène est en particulier retrouvé dans les mécanismes d'autorégulation de la circulation cérébrale.

Contrôle du tonus vasculaire par le flux

Lorsque le sang s'écoule, il exerce des forces de frottement à la surface de l'endothélium. Ces forces se traduisent par des contraintes dites de cisaillement (τ), définies comme le produit de la viscosité du sang et du gradient de vitesse sanguine mesuré au niveau de la paroi:

$$\tau = \mu \, dv/dr$$

où μ est la viscosité sanguine, v la vitesse et r la distance radiale; dv/dr représente le taux de cisaillement.

Les contraintes de cisaillement transmises à l'endothélium par le courant sanguin tendent à déplacer l'endothélium et la couche intimale dans la direction de l'écoulement (on peut aussi dire que c'est parce que l'endothélium est fixe qu'il y a frottement). Dans le cas d'un écoulement laminaire (où le profil des vitesses sanguines est parabolique et $\tau = 4 \mu \, QV / \pi \cdot r^3$), on peut remarquer que le rayon intervient au dénominateur à la puissance 3; ainsi, pour un débit volumique constant, une diminution de 50% du diamètre vasculaire augmentera les contraintes de cisaillement d'un facteur 8.

Lorsque des forces sont appliquées sur la cellule endothéliale, le cytosquelette endothélial se déforme et la tension cellulaire interne se modifie pour équilibrer ces forces externes. Les mécanismes de transduction mécanique dans les cellules endothéliales comportent probablement une étape de *transmission* de la force appliquée aux éléments du cytosquelette et une étape de *transduction* de ce signal mécanique en signaux biochimiques. Les filaments d'actine, composants du cytosquelette endothélial, semblent être

indispensables à la mécano-transduction, car leur destruction inhibe un certain nombre de réponses primaires et secondaires à l'intérieur de la cellule.

Le capteur mécanique à la surface endothéliale luminale pourrait être une molécule ou un complexe moléculaire dont la fonction serait liée à son état d'étirement, déterminé par des forces intramoléculaires, liées à sa configuration structurale. Cette fonction spécialisée de *mécanorécepteur* pourrait se manifester soit par une conformation particulière (c'est-à-dire par des extensions de longues molécules de glycoprotéines dans l'espace extracellulaire ou par des changements conformationnels intracellulaires) soit par une sensibilité au déplacement physique des liaisons intracellulaires entre les éléments du cytosquelette. Les mécanismes de la mécanotransduction pourraient ainsi être liés aux protéines luminales de la membrane qui, une fois déplacées, génèreraient des cascades biochimiques au niveau de la face cytoplasmique de la membrane. Il existe également des canaux cationiques non spécifiques activés par l'étirement des cellules endothéliales.

Vasodilatation débit-dépendante

La vasodilatation artérielle débit-dépendante a été décrite pour la première fois en 1933 par Schretzenmayr sur des artères fémorales de chien *in situ*. Ce phénomène de dilatation suivant une augmentation de débit se produit en quelques secondes et diminue ou disparaît totalement après destruction de l'endothélium. L'EDRF-NO et les prostaglandines semblent être impliqués dans la vasodilatation débit-dépendante. Les contraintes de cisaillement modulent, via l'endothélium, la production de NO qui est plus importante pour un débit pulsatile que pour un débit continu. Les mécanismes cellulaires impliqués dans la production d'EDRF induite par le flux sont, par certains points, similaires à ceux impliqués dans les effets d'agonistes vasodilatateurs. En effet, ils font intervenir la mobilisation du Ca^{2+} des compartiments intracellulaires, les influx de Ca^{2+} extracellulaires, l'hyperpolarisation de membrane et l'élévation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire; l'élévation des contraintes de cisaillement entraînent l'ouverture des canaux calciques des cellules endothéliales, probablement par déformation mécanique de la membrane cellulaire.

La transduction du signal de flux peut également impliquer la production de vasodilatateurs, comme l'acétylcholine, l'ATP, la bradykinine, la substance P, la vasopressine et l'histamine.

Retour au début

EXPLORATION DU SYSTÈME ARTÉRIEL

L'exploration est très différente selon que l'on cherche simplement à connaître une donnée hémodynamique d'ordre général, en particulier mesure de la pression artérielle pour dépister une hypertension, ou à obtenir des renseignements précis sur l'existence d'une affection artérielle significative et son retentissement.

Mesure de la pression artérielle

Elle est de pratique courante, par la méthode stéthacoustique (Fig. 5.22). C'est

une méthode indirecte, qui mesure, habituellement aux membres supérieurs, la contre-pression nécessaire, soit pour interrompre totalement le passage du sang dans les artères (pression systolique), soit pour le laisser passer librement (pression diastolique). Effectuée par tout praticien, cette mesure doit être très soignée: patient en position couchée ou semi-assise, au repos physique et psychique, brassard dans le plan du cœur pour éliminer toute composante orthostatique, répétition de la mesure au moindre doute. Il y a habituellement une bonne corrélation entre les valeurs obtenues par mesure directe et indirecte, surtout pour la pression systolique; en revanche, en pathologie, surtout en cas d'hypotension artérielle, la mesure n'est pas aussi fidèle; elle reste néanmoins un temps indispensable de l'examen.

Investigations spécialisées

En milieu angéiologique et suivant la pathologie suspectée, les méthodes d'exploration sont extrêmement diverses. Elles comprennent toutes un examen clinique soigneux et des explorations invasives ou non. Les artériographies digitalisées sont encore très souvent pratiquées. On a parfois recours au cathétérisme artériel car il permet parfois le premier geste thérapeutique (dilatation endoluminale par exemple). En fait, on préconise plutôt en première intention les explorations non invasives qui permettent d'apprécier sans aucun risque et sans inconfort pour le patient, les modalités de circulation du sang dans la plupart des artères de l'organisme. Guidé par la symptomatologie fonctionnelle, on est amené à s'interroger sur l'intégrité tantôt des artères coronaires, tantôt des vaisseaux cervicoencéphaliques, des artères des membres, des artères rénales, digestives, etc.

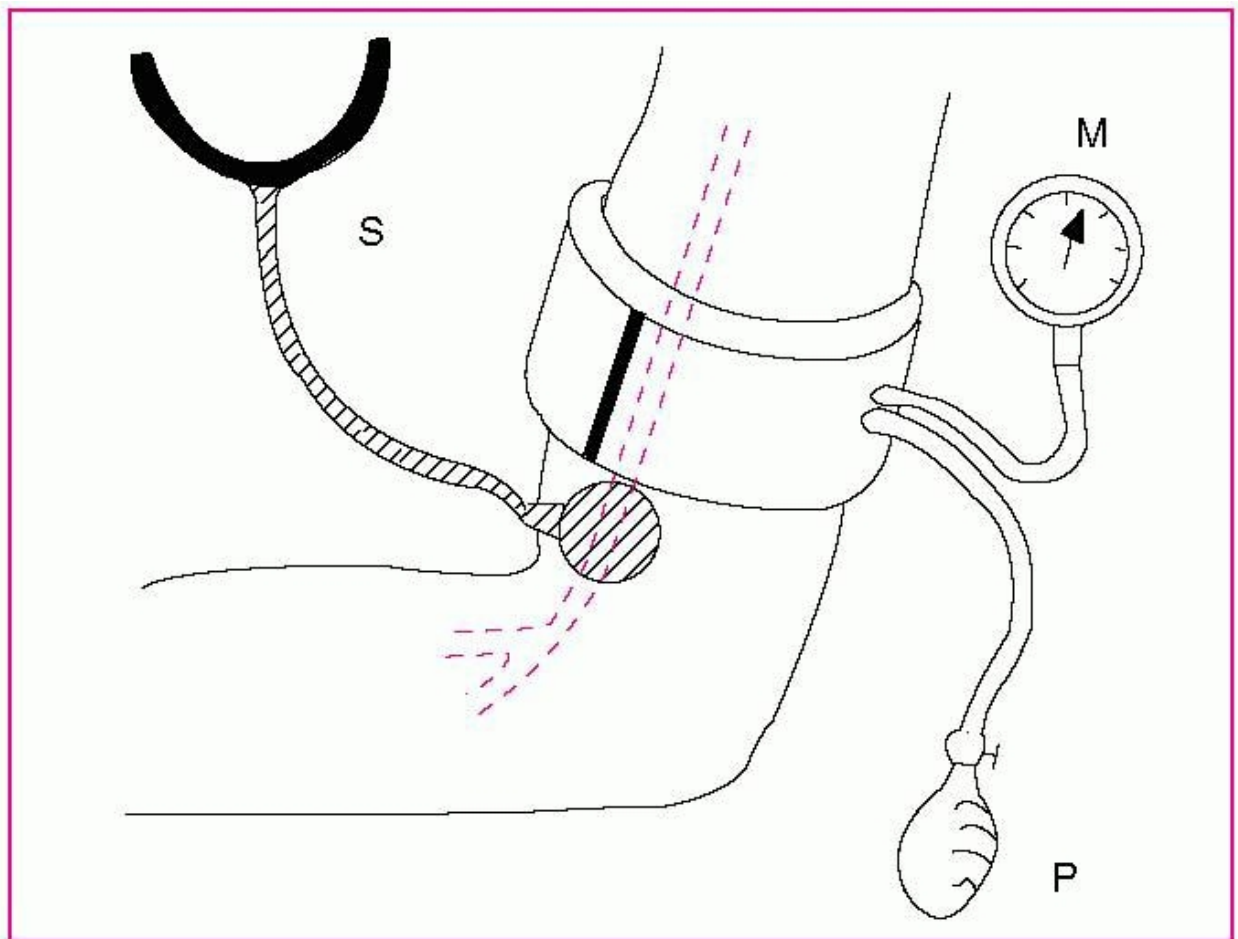


Figure 5.22 Principe de la mesure de la pression artérielle par la méthode stéthacoustique. Un brassard de caoutchouc est placé à la partie moyenne du bras et relié à une poire P génératrice de pression ainsi qu'à un manomètre de contrôle M: lorsqu'il est gonflé, il vient comprimer l'artère humérale (représentée en pointillés) sur les plans profonds. Le pavillon d'un stéthoscope, appliqué en aval de cet obstacle, permet d'apprécier l'existence et le type d'un écoulement de sang. En l'absence d'écoulement (pression du manchon supérieure à la pression systolique) ou si l'écoulement est laminaire (pression du manchon inférieure à la pression diastolique), aucun bruit n'est entendu. Si l'écoulement est discontinu (pression du manchon inférieure à la systolique et supérieure à la diastolique), et donc générateur de turbulences, le stéthoscope permet d'entendre des bruits (dits de Korotkow), contemporains de la pulsation systolique.

Mesures des débits et des vitesses

Le rôle des vaisseaux artériels étant d'assurer le transfert du sang du cœur gauche vers les organes et les tissus, il est important de pouvoir vérifier, en exploration fonctionnelle, que l'écoulement se fait effectivement et s'il se fait dans des conditions normales. Pour cela, il faut pouvoir apprécier les débits et les vitesses du sang dans les différentes artères de l'organisme.

Jusqu'à une date récente, on ne disposait que de mesures invasives du débit, en particulier avec des débitmètres électromagnétiques. Après l'examen

clinique, on avait habituellement recours à l'artériographie qui renseignait sur la morphologie interne du vaisseau. Actuellement, on utilise de plus en plus des appareils qui apprécient la vitesse de l'écoulement par mesure transcutanée non invasive, et non le débit sanguin. En effet, les débits de repos restent longtemps conservés, ne diminuant que lorsque des lésions très évoluées obstruent plus de 70% de la lumière vasculaire. En revanche, les vitesses d'écoulement sont perturbées beaucoup plus précocement, d'où l'intérêt de leur mesure en exploration circulatoire; ceci explique la diffusion des vélocimètres, en particulier dans les services hospitaliers. Les vélocimètres échographiques à effet Doppler permettent d'étudier le profil des vitesses dans tous les vaisseaux et d'apprécier leur caractère normal ou pathologique (Fig. 5.23). Actuellement, ces vélocimètres sont souvent couplés avec un échographe vasculaire qui donne des indications sur la morphologie même du vaisseau (Fig. 5.24).

Physiopathologie circulatoire artérielle

Insuffisance circulatoire périphérique

La défaillance circulatoire peut se circonscrire à un territoire limité, la plupart du temps en raison d'un obstacle siégeant sur les vaisseaux desservant ce territoire. L'insuffisance se marquera dans un premier temps par des signes de déséquilibre apparaissant lors d'une sollicitation suprabasale: douleur myocardique d'effort (angine de poitrine) au cours de l'insuffisance coronaire, crampes dans les mollets à la marche (claudication intermittente) dans le cas d'une artériopathie des membres inférieurs, etc.

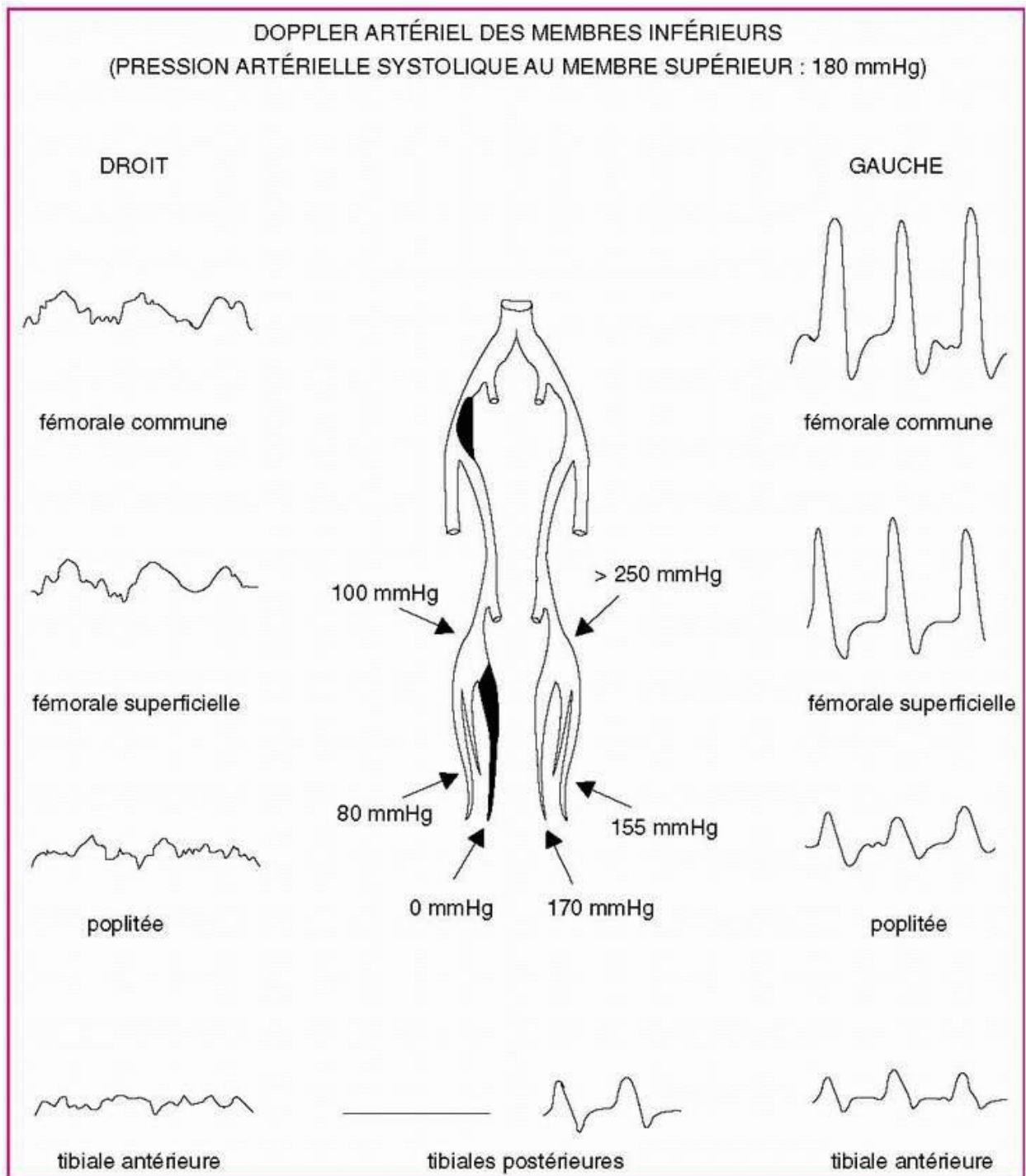


Figure 5.23 Profil des vitesses instantanées d'écoulement du sang dans les artères des membres inférieurs chez un sujet hypertendu et artéritique avec mesure simultanée des pressions systoliques aux différents niveaux. Du côté gauche, tracés normaux: l'écoulement est uniquement systolique avec un discret reflux en début de diastole, la vitesse est maximale en début de systole et les pressions sont supérieures à celles du membre supérieur. Du côté droit, tracés de sténose: l'écoulement est ralenti pendant la systole avec une vitesse maximale abaissée, l'écoulement est prolongé pendant la diastole et les pressions sont abaissées (elle est même nulle dans la tibiale postérieure thrombosée).

Lorsque le déséquilibre entre les besoins énergétiques et l'apport circulatoire devient permanent, on peut voir survenir des troubles trophiques, infarctus du myocarde ou gangrène des membres, inférieurs le plus souvent. Mais n'importe quel territoire vasculaire peut être atteint, à l'origine de pathologies aussi graves que variées.

Hypertension artérielle systémique

L'hypertension artérielle est l'élévation permanente, pathologique, de la pression artérielle chez l'homme: c'est une affection fréquente qui tire sa gravité de ses complications.

Lorsque les résistances hémodynamiques restent longtemps élevées et provoquent une hypertension artérielle permanente, elles entraînent une hypertrophie musculaire du ventricule gauche. Ceci accroît le risque d'une insuffisance coronaire d'une part, de défaillance cardiaque d'autre part. Il y a, par ailleurs, un risque important d'hémorragie et de thrombose des vaisseaux, cérébraux en particulier. Le plus souvent, l'hypertension artérielle s'accompagne en effet de lésions diffuses des parois artérielles et de troubles du métabolisme lipidique qui exposent à des troubles circulatoires graves.

L'hypertension artérielle peut être d'origine mécanique, comme au cours de la coarctation de l'aorte (sténose de l'aorte thoracique). Elle est parfois due à un dérèglement d'un des mécanismes normaux de contrôle: hyperaldostéronisme ou tumeur de la médullosurrénale sécrétant des catécholamines par exemple. Le plus souvent, aucune cause n'est retrouvée et le traitement est purement symptomatique. Les traitements actuellement utilisés interfèrent généralement avec les mécanismes normaux de la régulation de la pression: ils sont remarquablement efficaces dans la plupart des cas.

Pour que chaque tissu soit convenablement vascularisé en toutes circonstances, condition indispensable à des échanges métaboliques satisfaisants, il faut que la pression du sang à l'entrée du circuit concerné soit non seulement suffisante pour vaincre les résistances locales, mais encore suffisamment stable pour que la vasomotricité soit efficace dans l'adaptation de la perfusion. En conséquence, la pression dans les artères est élevée, même si elle varie au cours du cycle cardiaque. Le niveau de la pression est le produit de l'activité cardiaque (débit: $\dot{V}$) et de la résistance hémodynamique (R): $P = \dot{V} \cdot R$. De plus, elle est maintenue dans d'étroites limites par des mécanismes régulateurs, à la fois nerveux et hormonaux. Ces mécanismes sont en premier lieu destinés à préserver la perfusion du système nerveux, d'où la localisation des barorécepteurs sur les vaisseaux à destination encéphalique, et des reins, d'où l'existence de mécanismes locaux rénaux de nature hormonale. De nombreux états pathologiques s'accompagnent de modifications paroxystiques ou permanentes de la pression artérielle; la mesure de cette dernière doit donc se faire dans des conditions très strictes pour que les chiffres obtenus puissent être significatifs et permettre de prendre les mesures adéquates.

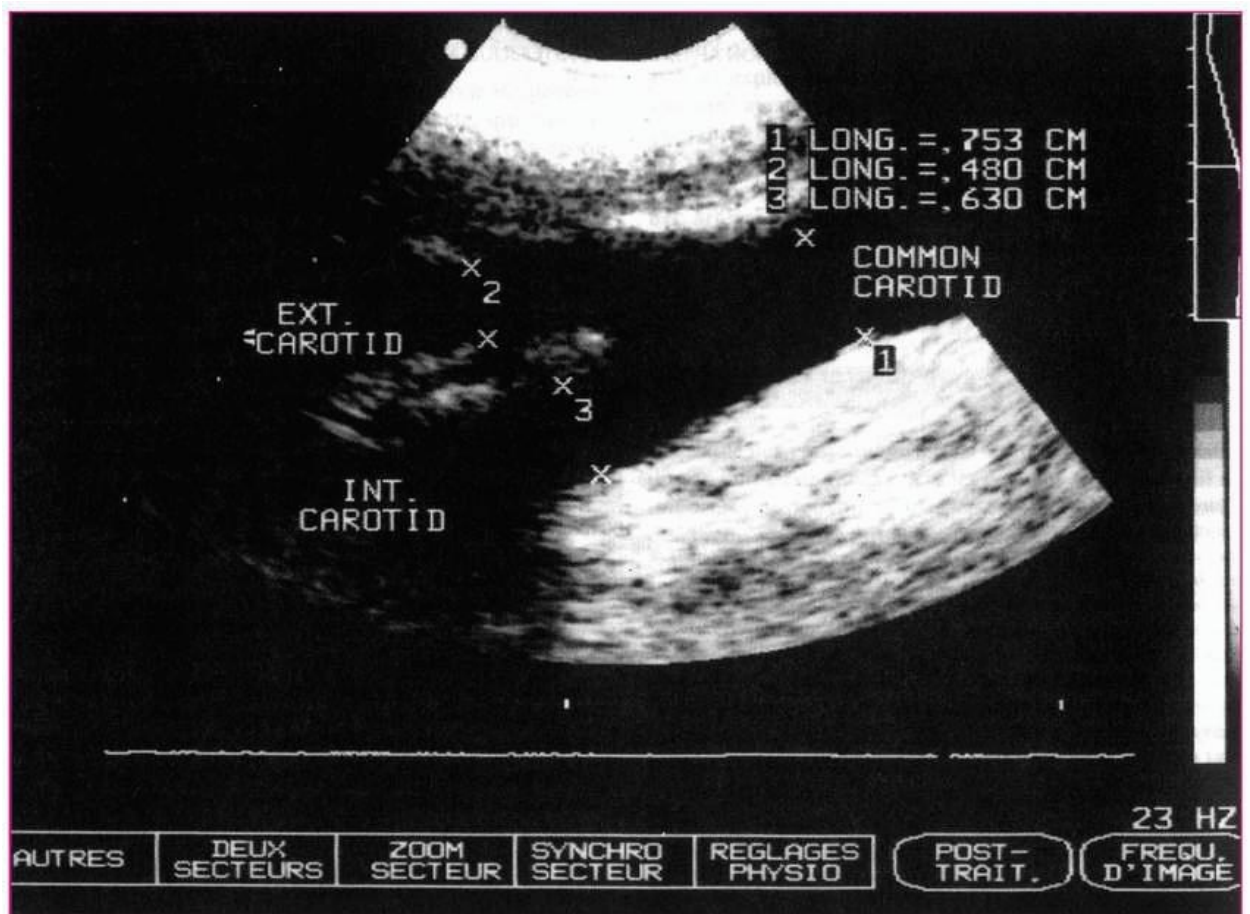


Figure 5.24 Image de la bifurcation carotidienne, obtenue par échographie chez un sujet normal.

Retour au début

MICROCIRCULATION

La circulation capillaire est le secteur de l'appareil circulatoire où se produit l'essentiel des échanges entre le sang et les liquides interstitiels. Au-delà de l'interstitium, la circulation met en relation la cellule, support de toute vie organique, et le milieu ambiant d'où tout provient et retourne.

Les capillaires sont tous de morphologie très comparable, mais il faut tout de suite distinguer d'une part les capillaires de la circulation systémique qui assurent des échanges de liquide et de substances dissoutes, qu'il s'agisse de gaz respiratoires, d'électrolytes, d'eau, de nutriments, de déchets et de substances organiques, d'autre part les capillaires de la circulation pulmonaire qui ne laissent passer, en première approximation, que des gaz respiratoires.

Anatomie fonctionnelle

La microcirculation réalise une unité fonctionnelle englobant la portion terminale des vaisseaux qui apportent le sang et la portion initiale de ceux qui le drainent, et tous les conduits intermédiaires (Fig. 5.25).

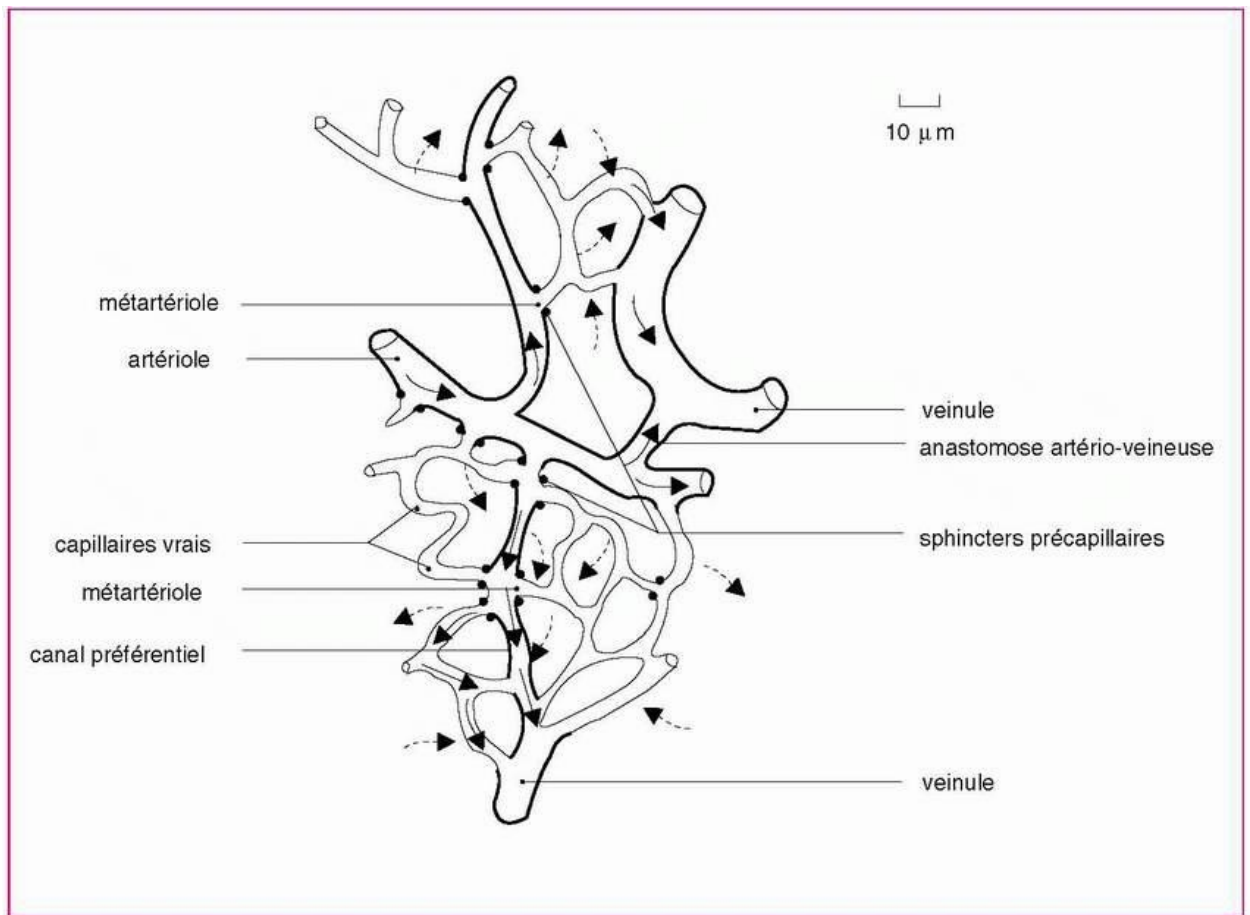


Figure 5.25 Représentation schématique d'un réseau capillaire faisant apparaître les diverses structures de la microcirculation. On observe que certaines métartéριοles joignent plus ou moins directement la veinule, réalisant un canal préférentiel. Les flèches pleines indiquent le sens du courant sanguin, les flèches pointillées celui des échanges transpariétaux.

Artéριοles

Elles apportent le sang aux tissus. Leur diamètre est de 10 à 50 μm et leur paroi est riche en muscles lisses, si bien que leur diamètre peut varier dans de notables proportions, leur permettant de faire varier de manière très importante la résistance à l'écoulement sanguin, et donc le débit local. À l'artériole fait suite la métartériole dont la paroi présente un manchon musculaire discontinu et qui donne naissance aux capillaires vrais dont l'abouchement initial est entouré par des fibres musculaires circulaires, le sphincter précapillaire. Les artéριοles ont une sensibilité particulière à la pression sanguine: toute augmentation de celle-ci distend la paroi artériolaire provoquant, dans les secondes qui suivent, une contraction musculaire lisse et donc le maintien du calibre artériolaire à son niveau initial. Ce phénomène constitue ce que l'on appelle le tonus myogénique (Fig. 5.26). Comme son nom l'indique, le tonus myogénique ne dépend pas des facteurs neurohumoraux périvasculaires; c'est une propriété intrinsèque des fibres musculaires lisses de l'artériole. La mise en jeu du tonus myogénique tend à protéger le réseau capillaire d'aval de toute élévation excessive de pression sanguine. En effet, une augmentation de pression artérielle a pour conséquence une distension de la paroi artériolaire, donc

l'activation du tonus myogénique et l'augmentation des résistances hémodynamiques locales. La paroi des capillaires tissulaires est donc protégée d'une augmentation de pression que, par sa structure histologique, elle serait bien incapable de supporter sans dommage. En contrepartie, l'augmentation des résistances hémodynamiques résultant de l'activation du tonus myogénique participe à et/ou aggrave l'hypertension artérielle initiale. La protection des microcirculations locales passe alors par le maintien ou l'aggravation d'une hypertension artérielle systémique.

Capillaires

Les capillaires ont un diamètre de 5 à 10 μm et leur paroi est réduite à une couche de cellules endothéliales entourée, sur son versant externe, par une mince membrane basale. Les capillaires, largement anastomosés entre eux, n'ont aucune vasomotricité et le contrôle de leur accès se fait au niveau du sphincter précapillaire.

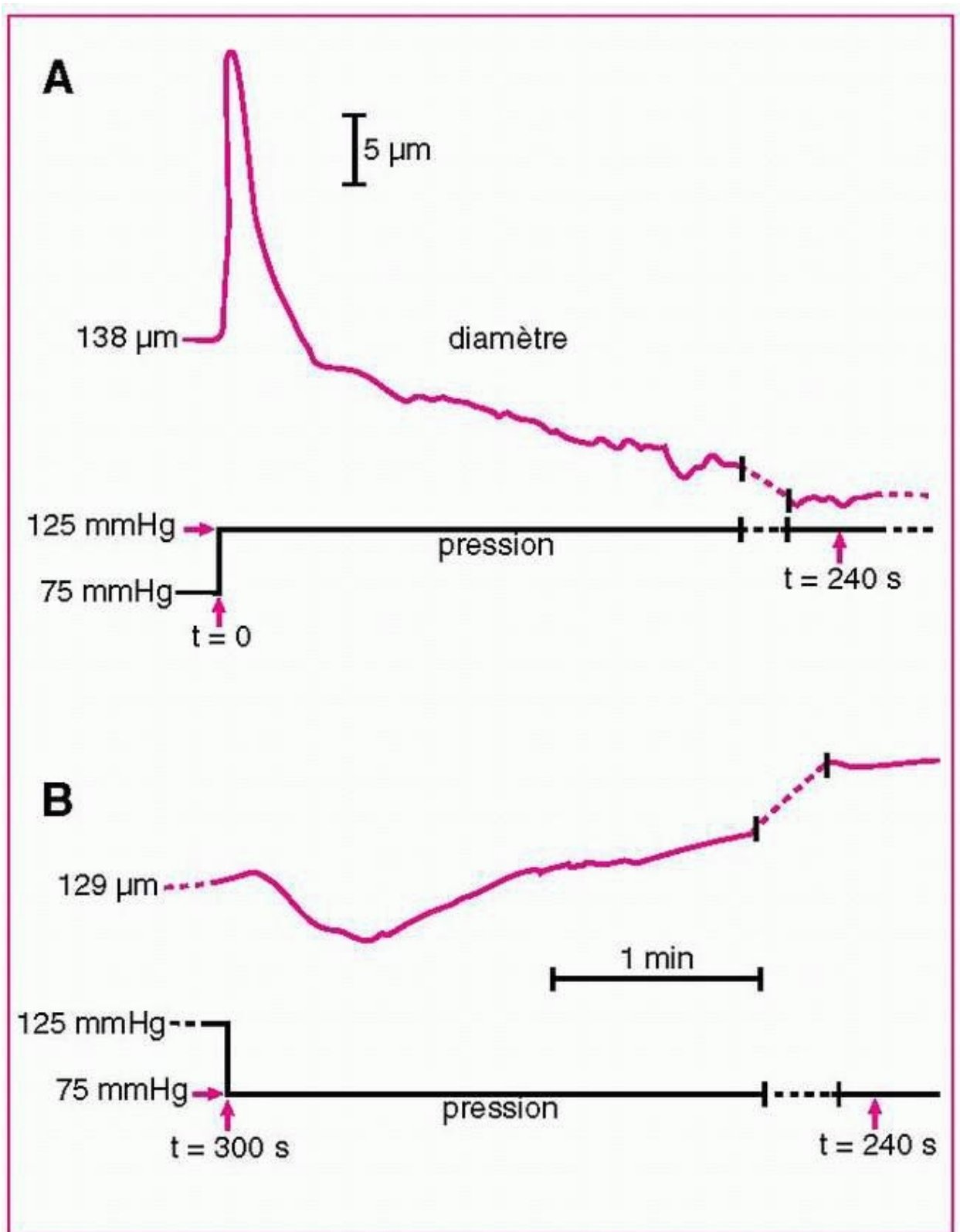


Figure 5.26 Réponse d'une artériole cérébrale à l'augmentation (A) et à la diminution (B) de la pression transmurale. D'après Bevan, 1994.

L'étude de la structure de la paroi capillaire en microscopie électronique permet de comprendre les possibilités d'échanges transpariétaux. D'abord, des pores d'un diamètre de 8 à 9 nm, situés dans l'interstice de la jonction de deux cellules endothéliales, laissent passer l'eau et les substances dissoutes de faible

poids moléculaire. Ensuite, des fenestrations intracellulaires font communiquer les faces endo- et extravasculaires de ces cellules: leur diamètre, plus important, permet le passage de molécules d'un poids moléculaire allant jusqu'à 68 000 Da. Enfin, dans certains organes, de véritables brèches de la continuité endothéliale et de la membrane basale permettent le passage de grosses molécules protéiques et même de cellules sanguines.

Veinules

Elles recueillent le sang qui a participé aux échanges capillaires. Leur diamètre est un peu supérieur à celui des artérioles et leur paroi est plus mince mais comporte cependant une couche musculaire qui leur confère des propriétés vasomotrices non négligeables (résistance variable postcapillaire).

Anastomoses artérioveineuses

Elles court-circuitent les réseaux d'échange et ont une place à part. De fort calibre, supérieur à 20 μm , dotées de parois riches en fibres musculaires lisses et ne permettant pas d'échanges transpariétaux, elles n'offrent, en vasodilatation, qu'une faible résistance à l'écoulement et dévient donc le sang des circuits d'échange; en vasoconstriction maximale, à l'inverse, elles renvoient le sang vers les circuits capillaires d'échange. Leur densité, leur existence même, est très variable selon les tissus.

Fonctionnement de la microcirculation

Dynamique circulatoire capillaire

Tous les capillaires d'un territoire déterminé ne peuvent pas être fonctionnels simultanément; le débit sanguin y est donc intermittent, proportionné à l'activité locale, si bien que la répartition dans le temps entre les divers circuits est assez hétérogène.

La mise en jeu d'un plus ou moins grand nombre de capillaires permet de contrôler le débit de liquides et de substances dissoutes vers et à partir des espaces interstitiels, selon les nécessités métaboliques. Les anastomoses artérioveineuses permettent d'assurer un débit sanguin local important, sans échange avec les tissus.

Les possibilités fonctionnelles de la microcirculation sont donc très étendues, permettant une adaptation exacte de la perfusion aux nécessités locales. Le contrôle s'effectue à distance, par le biais de modifications du tonus des muscles lisses des artérioles, métartérioles, veinules, sphincters précapillaires et anastomoses artérioveineuses.

Transport par filtration réabsorption

En ce qui concerne les échanges de liquides, en première approximation, il y a passage vers l'interstitium dans la première portion (dite artériolaire) des circuits d'échange et retour d'un volume presque égal dans la seconde (dite veinulaire). Selon l'hypothèse de Starling, les mouvements d'eau et très accessoirement de substances dissoutes sont réglés par la pression efficace de filtration qui est la somme algébrique des pressions dynamiques, oncotiques et

mécaniques du plasma et du liquide interstitiel. L'effet résultant aboutit à une filtration au pôle artériolaire de la microcirculation et à une réabsorption à son pôle veineux (voir chapitre « Rein et milieu intérieur », Fig. 6.3).

Transport par diffusion

La diffusion est le processus de loin le plus important pour assurer le passage des substances dissoutes à travers les parois capillaires. C'est un processus passif dont le moteur est la différence de concentration d'une substance entre plasma et liquide interstitiel: ces derniers sont renouvelés en permanence, le premier par la circulation du sang, le second par le métabolisme des cellules.

Le site de la diffusion diffère suivant la nature de la substance. Pour les substances liposolubles (O_2 , CO_2 , acides gras, alcool, etc.), le passage s'effectue à travers les cellules elles-mêmes, car cette liposolubilité leur permet de traverser facilement les membranes cellulaires; les substances hydrosolubles, quant à elles, ne peuvent diffuser qu'à travers les solutions de continuité de la paroi: leur diffusion dépendra essentiellement de leur taille. Ainsi, le glucose, les acides aminés et les peptides diffuseront moins facilement que les électrolytes. La limite se situe à un poids moléculaire de 68 000 Da: au-delà de ce seuil, les molécules (essentiellement des protéines) ne peuvent normalement pas diffuser à travers les parois des capillaires ordinaires. Ainsi, il est possible de définir la perméabilité d'un vaisseau pour chaque substance.

Sous l'action de la cinétique normale de la matière, toutes les molécules, tous les ions, l'eau et les substances en solution sont animés d'un mouvement permanent, aléatoire dans toutes les directions, chaque particule suivant une voie propre. Ceci aboutit à une homogénéisation de concentration, pour une substance donnée, dans tout l'espace offert à la solution.

Si deux solutions de contenus et concentrations différents sont mises en contact, ces concentrations et contenus s'homogénéisent très rapidement. Cela se produit aussi lorsque le contact se fait par l'intermédiaire d'une membrane perméable.

D'une manière générale, la vitesse (v) de diffusion entre un point et un autre dépend de la différence de concentration (ΔC), de la surface de section (s) offerte à la diffusion, de la température (T), du rayon de la molécule (r) et de la distance d'un point à l'autre (l), suivant la formule:

Transport actif

Le processus de diffusion peut se doubler d'un transfert actif surajouté. Celui-ci, qui consomme de l'énergie, fait intervenir un transporteur qui fait franchir aux substances les membranes cellulaires, quel que soit le sens du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane; une fois dans la cellule, la substance diffuse vers la membrane opposée qu'elle peut franchir par le même procédé. Ainsi, le glucose, bien que non liposoluble, est-il transféré en maints endroits de l'organisme. Le transfert, dans ce cas, dépend étroitement de la quantité de transporteur disponible et de la vitesse de combinaison substance-

transporteur.

Pinocytose

Pour le transfert des grosses molécules, l'organisme utilise la phagocytose ou la pinocytose, principe employé par les globules blancs pour détruire des débris tissulaires ou des bactéries: la membrane cellulaire enveloppe progressivement du liquide interstitiel ou du plasma contenant la substance à transférer. Le transport se fait par déplacement de la vésicule ainsi créée: celle-ci s'ouvre alors à la face opposée de la cellule (Fig. 5.27).

Circulations locales

Il y a autant de types de circulation qu'il y a d'organes ou de tissus, car chaque circulation locale est modelée, aussi bien dans sa disposition anatomique que dans ses éléments de contrôle, par la fonction assurée par l'organe ou le tissu. Il existe donc de très grandes disparités dans les débits locaux, selon les parenchymes considérés et selon leur état de repos ou d'activité.

Dans un ordre croissant, en ml/min pour 100 g de tissu, les débits locaux sont:

- tissu adipeux: 0,5
- peau: 10
- muscle strié: 2 au repos et 40 à 80 à l'activité maximale
- myocarde: 60 à 200
- tissu cérébral: 60
- rein: 400
- glomus carotidien: 2 000 (mais le poids d'un glomus est de l'ordre de quelques milligrammes).

Pour ordonner des faits aussi disparates, on distingue schématiquement deux types de circulation locale, l'une surtout nourricière, l'autre surtout fonctionnelle.

Une circulation nourricière assure la couverture des besoins métaboliques du tissu qu'elle perfuse et à laquelle elle sera asservie. Le contrôle par les métabolites locaux sera donc prédominant, si bien que le débit sanguin suivra les variations du métabolisme. Celles-ci peuvent être importantes, comme dans le cas du muscle squelettique: aussi, sa circulation est-elle une circulation nourricière type, dont on peut rapprocher la circulation myocardique ainsi que la circulation cérébrale ou la circulation bronchique.

Une circulation fonctionnelle assure, outre cette couverture métabolique, une fonction au service du reste de l'organisme. Sa commande sera asservie à cette fonction et sera assurée par l'intermédiaire du système nerveux végétatif et/ou d'hormones. De bons exemples en sont la circulation cutanée au service des transferts thermiques, la circulation digestive qui assure le transport initial des substances absorbées, la circulation rénale, pièce clé de l'équilibre hydroélectrolytique, ou la circulation pulmonaire qui assure le transfert des gaz

respiratoires entre alvéoles et plasma.

Contrôle de la vasomotricité et des échanges capillaires

Tous les capillaires ne sont pas fonctionnels simultanément et tous les tissus n'ont pas le même niveau métabolique en même temps. Ceci explique le caractère cyclique de l'ouverture et de la fermeture de chaque capillaire et le balancement circulatoire d'un organe ou d'un tissu à un autre.

Les parois capillaires, sauf celles de la métartériole, sont dépourvues de muscle lisse. Leur état fonctionnel est marqué par un débit élevé et des échanges transpariétaux intenses lors de l'activité ou un débit bas et des vaisseaux vides et collabés au repos; cette adaptation dépend de la vasomotricité des structures d'amont et d'aval. De nombreux facteurs sont susceptibles d'agir sur cette musculature lisse.

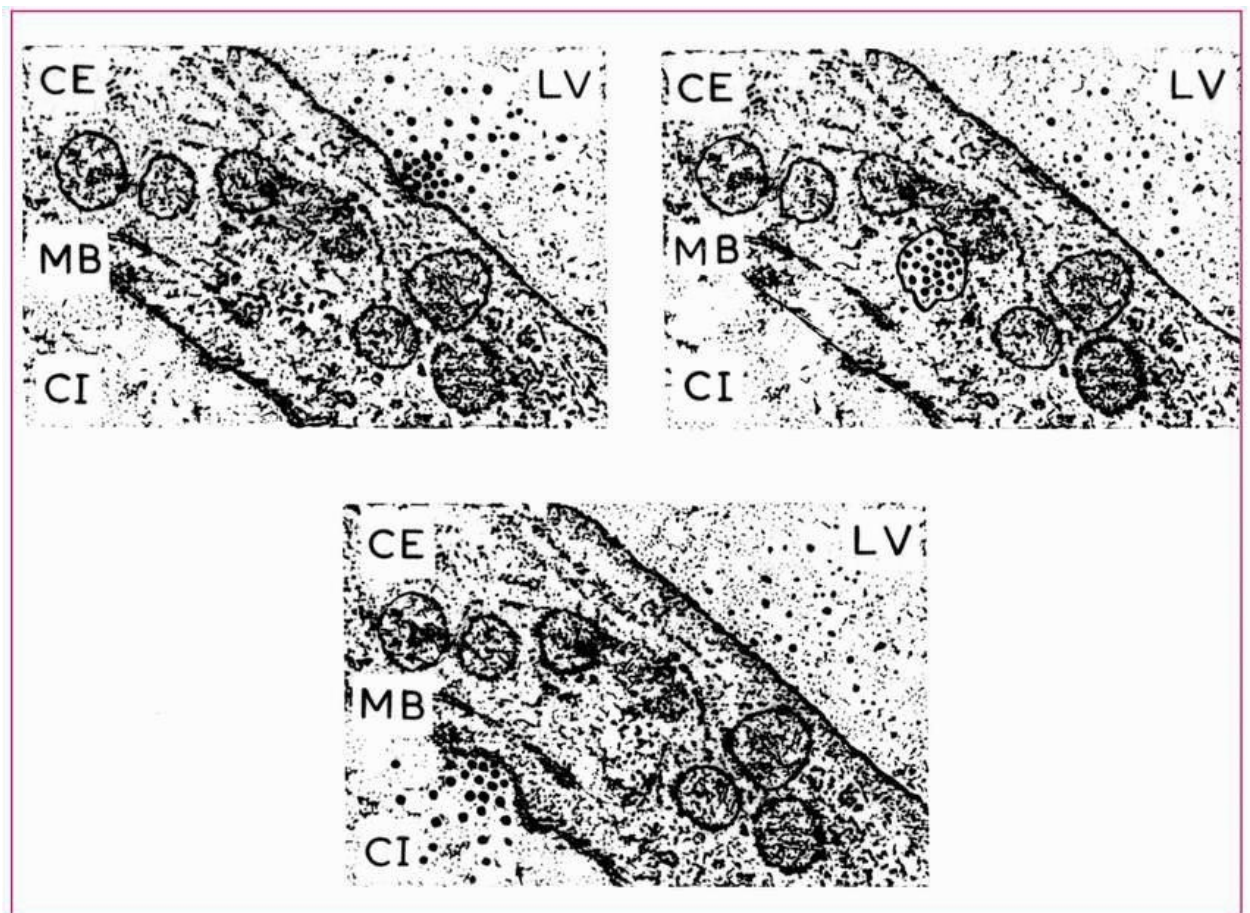


Figure 5.27 Transfert de substance par pinocytose à travers l'endothélium des capillaires systémiques: représentation schématique à partir d'une image de microscopie électronique.

LV: lumière du vaisseau; CE: cellule endothéliale; MB: membrane basale; EI: espace interstitiel. Sur le premier cliché, on distingue des granules d'un sel métallique dans le vaisseau et la vésicule en voie de formation; sur les clichés suivants, la vésicule formée est en transit au centre de la cellule, puis vient s'ouvrir dans l'espace interstitiel.

En premier lieu, il existe une commande par le système nerveux autonome dont les fibres se distribuent largement aux artérioles, veinules et anastomoses artérioveineuses, c'est-à-dire à distance des capillaires vrais. Le parasympathique est cholinergique, vasodilatateur, mais ses actions sont limitées dans le temps; de plus, il n'est pas ubiquitaire, absent en particulier dans la peau et le muscle. Le sympathique adrénergique, au contraire, se distribue partout et ses actions sont permanentes. En périphérie, on distingue deux types de récepteurs sympathiques inégalement répartis: des récepteurs α , vasoconstricteurs et β_2 , vasodilatateurs. Étant donné la grande prépondérance des premiers, la vasoconstriction prédomine sous l'effet du sympathique; elle est aussi extrêmement rapide, permettant des adaptations vasomotrices étendues immédiates.

En second lieu, il faut insister sur le rôle vasodilatateur de l'augmentation du métabolisme local, qui asservit ainsi le débit sanguin local aux besoins métaboliques tissulaires. L'hypoxie tissulaire entraîne toujours une vasodilatation. L'intervention possible du CO_2 , de certains ions (K^+ , Ca^{2+} , etc.), de l'acide lactique, des dérivés de l'ATP a aussi été évoquée: en fait, leur rôle dans les conditions physiologiques est mal connu. Ce sont en tous cas des facteurs qui n'interviennent qu'avec un certain temps de latence et dont l'action persiste après la cessation de l'activité. Leur impact est purement local: sphincters précapillaires, métartérioles et, à un moindre degré, artérioles, complétant ainsi l'action du système nerveux, éventuellement en soustrayant des territoires à son action.

Certaines hormones ont des actions vasomotrices puissantes. Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline), libérées par la médullosurrénale, agissent sur les adrénorécepteurs (voir chapitre « Glandes endocrines ») et entraînent, selon les cas, vasoconstriction et, plus accessoirement, vasodilatation. L'angiotensine, produite sous l'influence de la rénine, est très vasoconstrictrice, tout comme la vasopressine, d'origine posthypophysaire. Le facteur natriurétique auriculaire est modérément vasodilatateur.

Les modalités de mise en jeu de la vasomotricité comportent donc:

- un contrôle local, où le métabolisme a une action prépondérante et qui agit sur les structures donnant directement accès aux vaisseaux d'échanges: il permet un ajustement du débit à la demande métabolique et répond avec un certain temps de latence;
- une commande générale, assurée par le système adrénergique et qui assure l'intégration des circulations locales à l'hémodynamique générale, permettant une mise en jeu pratiquement instantanée.

L'existence de ces deux niveaux de contrôle permet d'assurer simultanément et harmonieusement la couverture des besoins métaboliques tissulaires et l'homéostasie circulatoire générale.

Exploration de la circulation capillaire

La capillaroscopie est une investigation anatomique: elle utilise un microscope

à faible grossissement et une source de lumière froide. Le territoire d'élection est le lit de l'ongle où on peut visualiser les anses capillaires dermiques, parallèles au revêtement épidermique mince et transparent (Fig. 5.28).

Les radio-isotopes peuvent être utilisés pour étudier le passage de substances marquées introduites dans la circulation vers les espaces interstitiels; toutefois, cette technique n'a encore guère quitté les laboratoires de recherche.

Physiopathologie de la circulation capillaire

Mise à part la pathologie rénale dans laquelle les atteintes capillaires jouent un rôle capital, la pathologie primitivement capillaire est rare. Le plus souvent, le trouble des échanges ne fait que traduire des perturbations dont l'origine est autre.

Quelle qu'en soit la cause, quand la filtration capillaire dépasse la réabsorption, un œdème interstitiel apparaît. Son mécanisme peut être une élévation de la pression endovasculaire par vasodilatation précapillaire ou augmentation primitive de la pression postcapillaire. Il s'accompagne habituellement de modifications de la paroi capillaire et de la nature des substances qui diffusent.

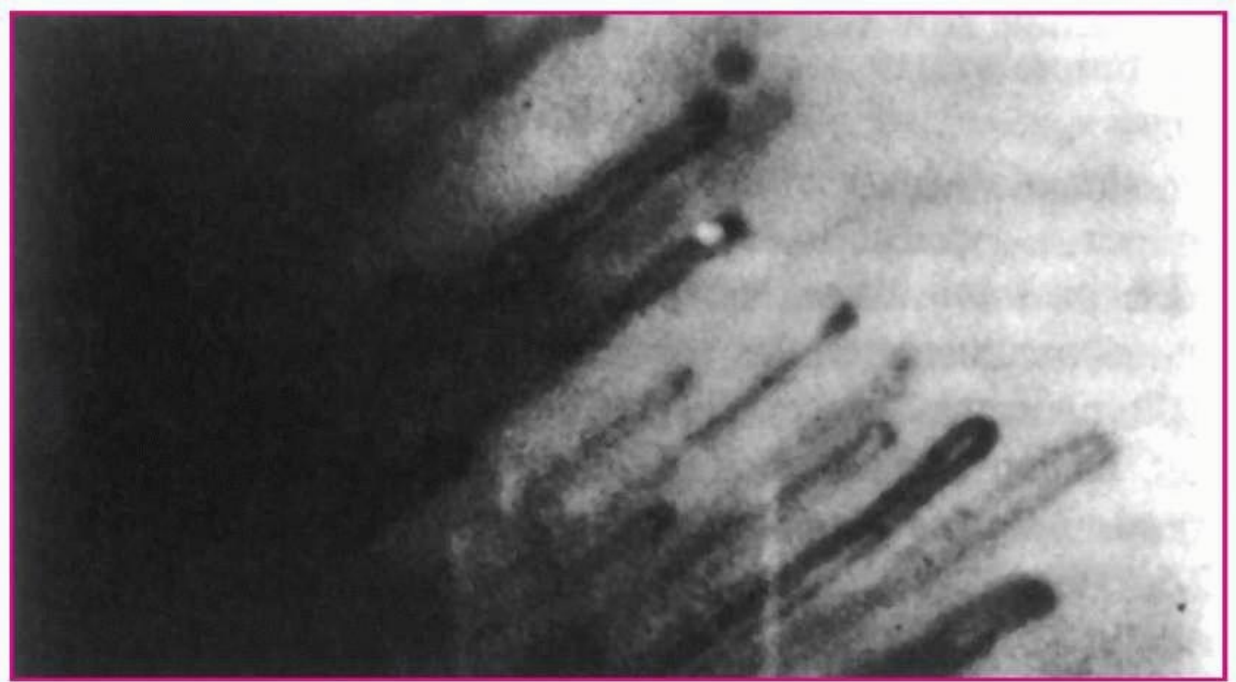


Figure 5.28 Capillaroscopie au lit de l'ongle. Les boucles capillaires, parfaitement visibles, sont allongées parallèlement les unes aux autres; le sommet de la boucle se situe à la limite du derme et de l'épiderme.

À l'opposé, l'insuffisance de la circulation capillaire dans un territoire, due en règle à des obstacles situés en amont de la microcirculation, entraîne localement des manifestations hypoxiques, ischémiques et, dans certaines situations, une atrophie progressive.

Assurer les échanges tissulaires est la seule vraie finalité de la circulation du sang et des régulations complexes dont elle est l'objet. Selon la fonction assurée par

le tissu, la structure de la microcirculation diffère d'un organe à un autre: on conçoit donc qu'il y ait un grand nombre de schémas de circulations capillaires et de circulations d'organes pour assurer les échanges avec un maximum d'efficacité. Les principaux déterminants des échanges de liquides sont des jeux de forces physiques élémentaires, pressions dynamique, oncotique et hydrostatique, alors que les transferts des substances dissoutes ou combinées se font essentiellement par diffusion ou par transport actif contre un gradient de concentration.

Les éventuels défauts de couverture du métabolisme des cellules sont en général dus à des anomalies de la vascularisation, en amont de la microcirculation, ou encore au sein des espaces interstitiels ou des membranes cellulaires, par perturbation des mécanismes de diffusion.

Retour au début

VEINES SYSTÉMIQUES

Les veines assurent le retour sanguin vers le cœur et participent à l'équilibre hémodynamique en modifiant, selon les circonstances, le volume du sang qu'elles contiennent, réalisant un véritable volant de réserve volumique. Notons que la pathologie courante concerne plus spécialement le retour veineux des membres inférieurs.

Histophysiologie

L'endothélium veineux est caractérisé par l'existence, à intervalles réguliers, sur les vaisseaux de moyen et petit calibres, de replis à concavité tournée vers le cœur, les valvules, dont la fonction est d'orienter le courant sanguin. Leur fonctionnement est entièrement passif, déterminé par les pressions qui règnent en amont et en aval de chaque valvule. La média contient différentes structures: fibres élastiques, abondantes dans les veines de petit et moyen calibres, les rendant distensibles; fibres collagènes, surtout dans les veines thoraco-abdominales et des membres inférieurs, les rendant peu déformables; fibres musculaires lisses, abondantes dans les veinules et les veines de moyen calibre, leur conférant des propriétés de veinomotricité particulièrement précieuses. Dans l'adventice, se trouvent, en particulier, les terminaisons nerveuses qui contrôlent cette veinomotricité.

Dans l'ensemble, ces éléments donnent aux veines une capacité et une compliance qui leur permettent d'assurer au mieux la double fonction de drainage du sang capillaire et de stockage sanguin.

Hémodynamique veineuse

Volumes veineux

Le volume de sang contenu dans les veines systémiques est d'environ 3,5 l chez un adulte, soit 65% du volume sanguin total (Fig. 5.29): ceci représente une réserve potentielle. Toutefois, sa mobilisation éventuelle se fait différemment selon le territoire veineux impliqué (Fig. 5.30):

- les veines musculaires voient leur volume varier suivant l'état de repos ou d'activité des fibres musculaires striées avoisinantes: elles n'interviennent donc pas dans les régulations hémodynamiques (volémie, pression artérielle) à proprement parler;
- les veines intracrâniennes, surtout les sinus, sont contenues dans des enceintes indéformables et leur volume reste constant en toutes circonstances;
- les grosses veines du tronc (veines caves, lit veineux hépatosplanchnique) sont peu déformables;
- les veines sous-cutanées (capacité moyenne 400-500 ml) sont, elles, de volume très variable;
- la veine porte et son territoire hépatosplanchnique peuvent également modifier leur calibre, et donc leur volume, dans des proportions très appréciables, de 800 à 1 800 ml selon les circonstances.

En fin de compte, ces deux derniers territoires représentent, à eux seuls, l'essentiel de la fonction réservoir de l'appareil veineux.

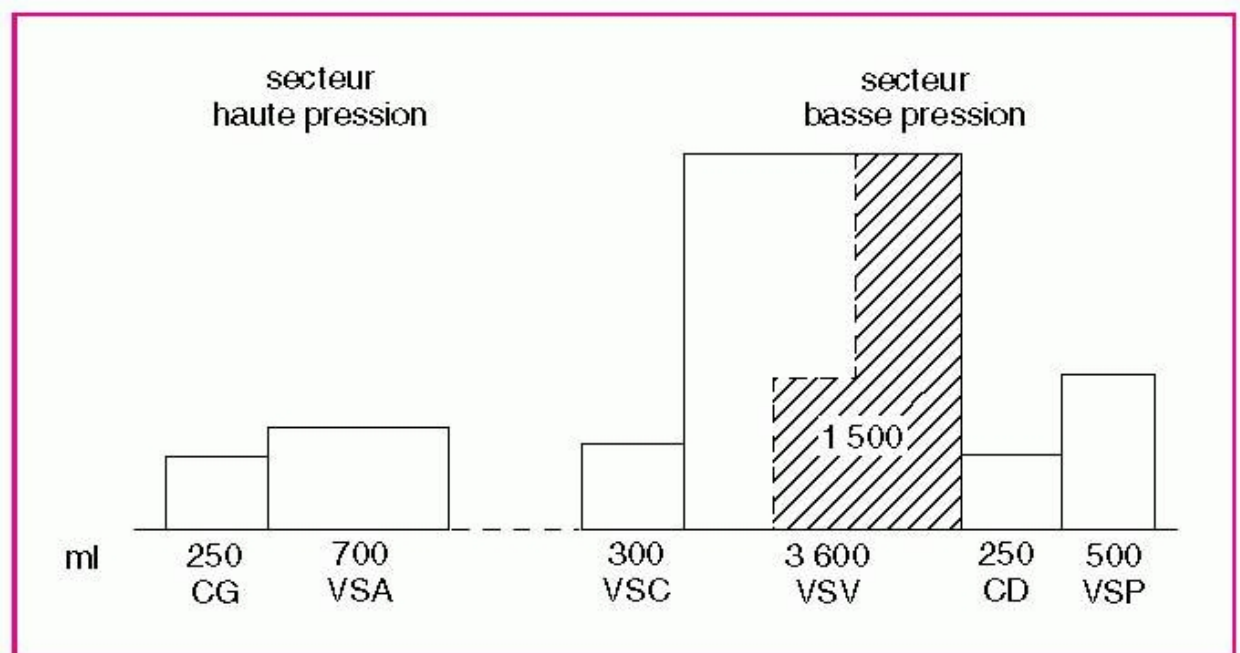


Figure 5.29 Répartition du volume sanguin total entre les différents secteurs du système circulatoire. Le schéma fait apparaître l'importance de la capacité veineuse, en particulier dans les vaisseaux du système porte (en hachuré).

CD, CG: cavités cardiaques droite et gauche; VSA: volume sanguin artériel; VSC: volume sanguin capillaire; VSV: volume sanguin veineux (dont le système porte); VSP: volume sanguin pulmonaire.

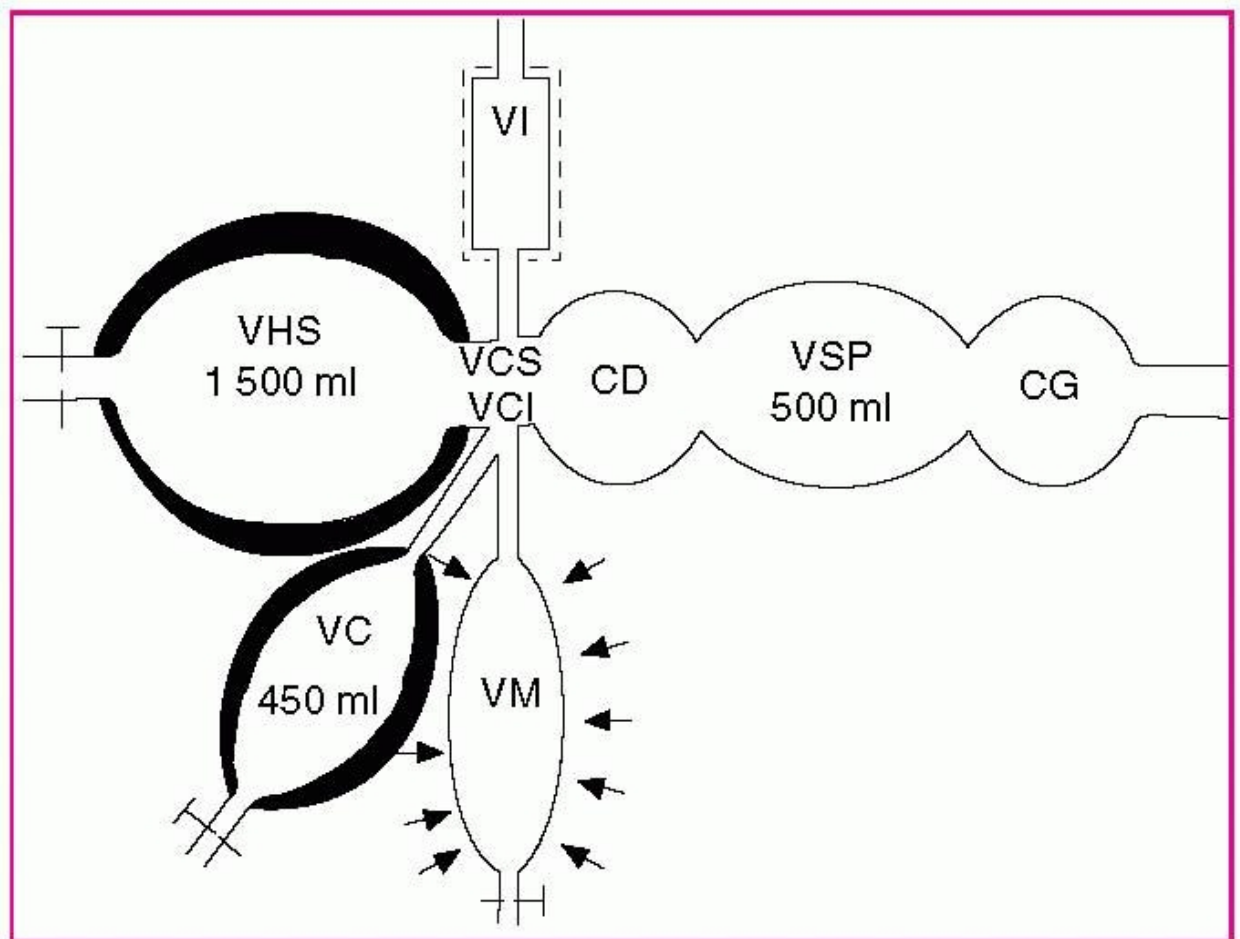


Figure 5.30 Représentation schématique des grands territoires veineux et de leur participation à la fonction réservoir de volume sanguin. CD, CG: cavités cardiaques droite et gauche; VSP: volume sanguin pulmonaire; VI: veines intracrâniennes (non déformables); VHS: lit veineux hépatosplanchnique (avec veinomotricité), VC: veines cutanées et sous-cutanées (avec veinomotricité); VM: veines intramusculaires (volume variable en fonction inverse de la tension musculaire); VCS, VCI: veines caves supérieure et inférieure (très peu déformables).

Débits veineux

Dans toutes les veines périphériques, l'écoulement sanguin est continu, de type généralement laminaire. La vitesse de progression est inférieure de moitié environ à celle du sang des artères correspondantes, du fait de la plus grande surface de section du réseau veineux.

En périphérie, la variabilité et la multiplicité habituelles des facteurs de déplacement du sang expliquent que les accélérations (positive ou négative) circonstancielle du courant veineux soient fréquentes: aussi, les valvules antireflux jouent-elles un rôle majeur pour améliorer l'écoulement.

Dans les veines thoraco-abdominales, les débits instantanés sont très fortement influencés par les événements ventilatoires: élévation à l'inspiration, forte diminution à l'expiration. Les variations de pression intrathoracique et

abdominale sont responsables de ces fluctuations.

Pressions veineuses

La pression dans les veines est très variable suivant les circonstances et, les pressions dynamiques étant habituellement très basses, les forces extravasculaires interfèrent largement, souvent de façon gênante: en effet, la pression dynamique ne dépasse en aucun cas 20 mmHg (2,5 kPa).

À la sortie du capillaire (Fig. 5.31), la pression dynamique est d'environ 15 mmHg (2 kPa) (vis a tergo classique). À l'entrée dans les veines proprement dites, elle n'est plus que de 10 mmHg (1,3 kPa). Ainsi, dans le très court trajet veinulaire, de l'ordre du millimètre, la chute de pression est de 5 mmHg (0,7 kPa), traduisant une résistance élevée, ce qui justifie le terme de vaisseaux résistifs postcapillaires. À la terminaison des veines dans l'oreillette droite, la pression est nulle ou discrètement négative. Dans la partie thoracique de la veine cave inférieure, le gradient de pression dynamique est très faible (quelques mm de Hg) et ne permet pas, à lui seul, d'assurer le retour sanguin vers l'oreillette droite en position «debout».

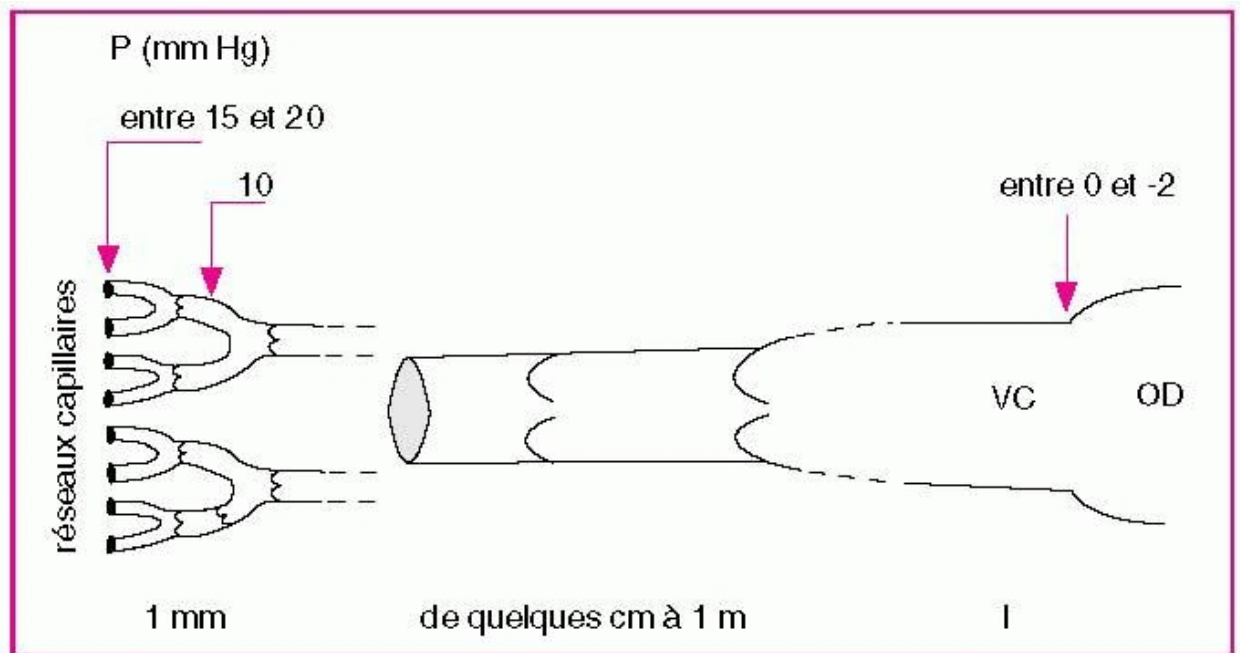


Figure 5.31 Pressions dynamiques dans les veines systémiques: à gauche les veinules, à droite les veines caves et l'oreillette droite, en haut les pressions (P), en bas les distances (l). Noter la chute de pression au passage des veinules et le très faible gradient de pression (dP/dl) pour le retour veineux dans un système déformable, d'où l'importance des valvules pour diriger l'écoulement.

Facteurs du retour veineux

Si la seule différence de pression dynamique suffit à assurer la progression du sang dans les artères en toutes circonstances physiologiques, il n'en est pas de même pour les veines. Les facteurs responsables de l'écoulement sont multiples.

Il y a d'abord la pression dynamique, différence entre pression ventriculaire

gauche résiduelle après passage des résistances artérielle et capillaire et pression auriculaire droite, maintenue nulle ou légèrement négative, réalisant une aspiration ventriculaire. Dans certains cas, la pression hydrostatique favorise le retour veineux; dans d'autres, elle le contrarie.

Il y a ensuite les forces s'exerçant latéralement par l'intermédiaire de la paroi déformable des veines. Citons simplement la compression intermittente réalisée par les pulsations des artères adjacentes aux veines et l'action des mouvements ventilatoires sur les terminaisons des veines caves, favorisant globalement l'écoulement. Enfin, signalons la possibilité d'aider le retour veineux par des manœuvres externes, massage, mobilisation.

Une place à part doit être réservée à l'activité musculaire. La contraction des muscles, d'une part exprime les veines intramusculaires à la manière d'une éponge, d'autre part comprime les veines voisines, de façon plus ou moins importante selon les localisations. La compression latérale des veines tend à chasser le sang qu'elles contiennent. Cette chasse du sang ne se fait qu'en direction du cœur, les valvules empêchant tout flux sanguin rétrograde.

Quoi qu'il en soit, il y a toujours une conjonction d'éléments variés dont l'action est discontinue, mais l'activité musculaire, associée à l'existence des valvules reste la plus efficace, réalisant un véritable «cœur périphérique» (contraction = systole, relâchement = diastole).

Retour veineux et fonction cardiaque

On a vu, avec la loi du cœur de Starling, qu'une courbe de fonction ventriculaire liait le débit ventriculaire à la pression de remplissage, c'est-à-dire le débit cardiaque à la pression auriculaire droite (POD). On peut établir de la même façon une courbe de retour veineux, reliant le débit de retour veineux à cette même pression auriculaire (Fig. 5.32).

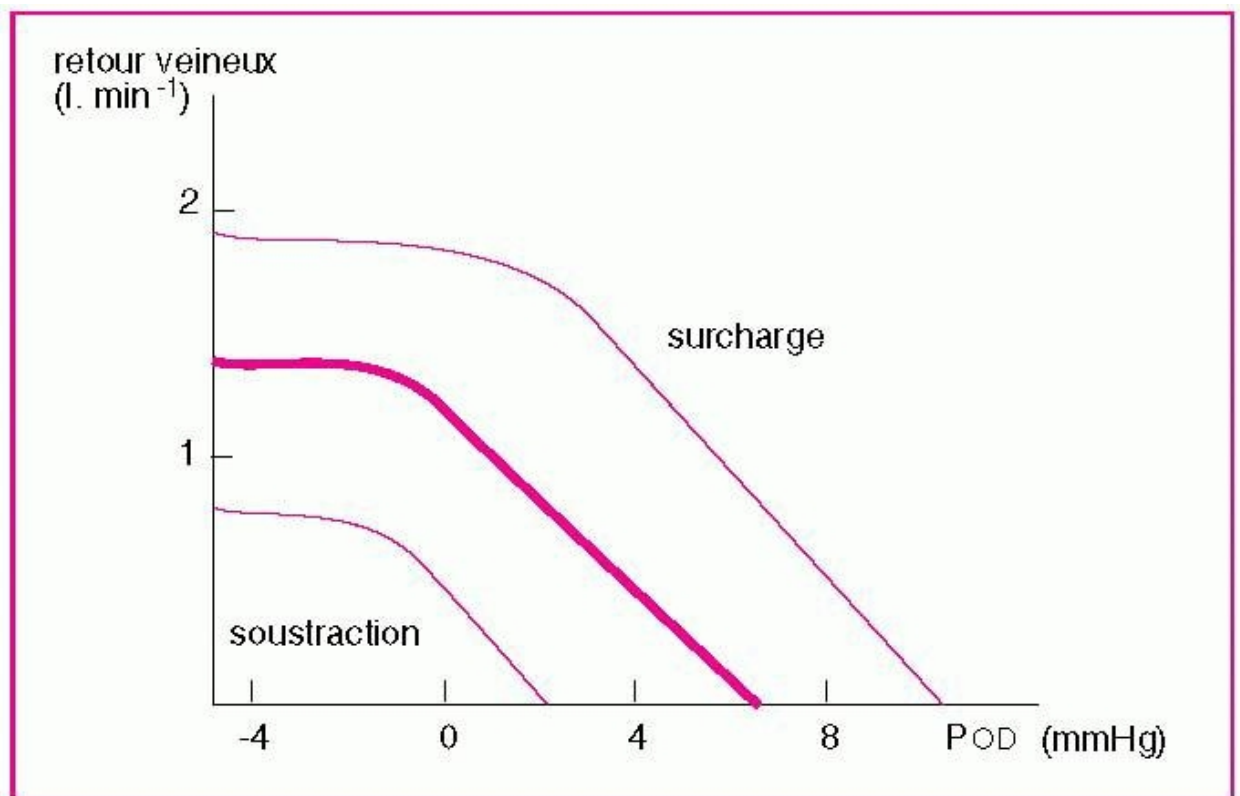


Figure 5.32 Retour veineux systémique en fonction de la pression auriculaire droite (POD). Étude expérimentale chez le chien: en trait gras, courbe normale; en traits fins, courbes obtenues par addition et par soustraction d'un certain volume sanguin, responsables respectivement d'une augmentation et d'une baisse de la pression.

À partir du point normal, toute augmentation de la POD gêne le retour veineux et diminue son débit. Expérimentalement, ce débit devient nul lorsque la POD moyenne atteint 7 mmHg: pour qu'un retour veineux soit encore possible, il faut qu'il y ait une augmentation proportionnelle de la pression veineuse, rétablissant un gradient de pression. C'est, par exemple, ce que l'on observe au cours de l'insuffisance cardiaque chez l'homme.

À l'opposé, lorsque la POD s'abaisse au-dessous de 0, le débit de retour veineux n'augmente plus. Cette limitation est liée en fait à un collapsus des veines proches du cœur. Celles-ci sont en effet déformables et soumises à une pression endothoracique discrètement négative (voir chapitre «Physiologie de l'appareil respiratoire»): en conséquence, la pression transmurale est normalement positive en faveur du contenu veineux. Si la pression transmurale s'inverse, les parois veineuses sont déprimées et font diminuer la surface de section vasculaire, ce qui limite le débit endovasculaire.

En comparant la courbe de retour veineux et la courbe de fonction ventriculaire droite, on note qu'il n'y a qu'un seul point d'équilibre et que toute modification de la POD retentira obligatoirement et simultanément sur le retour veineux et le débit ventriculaire. Ainsi, se trouve réalisée une régulation purement mécanique d'une grandeur en fonction de l'autre (Fig. 5.33).

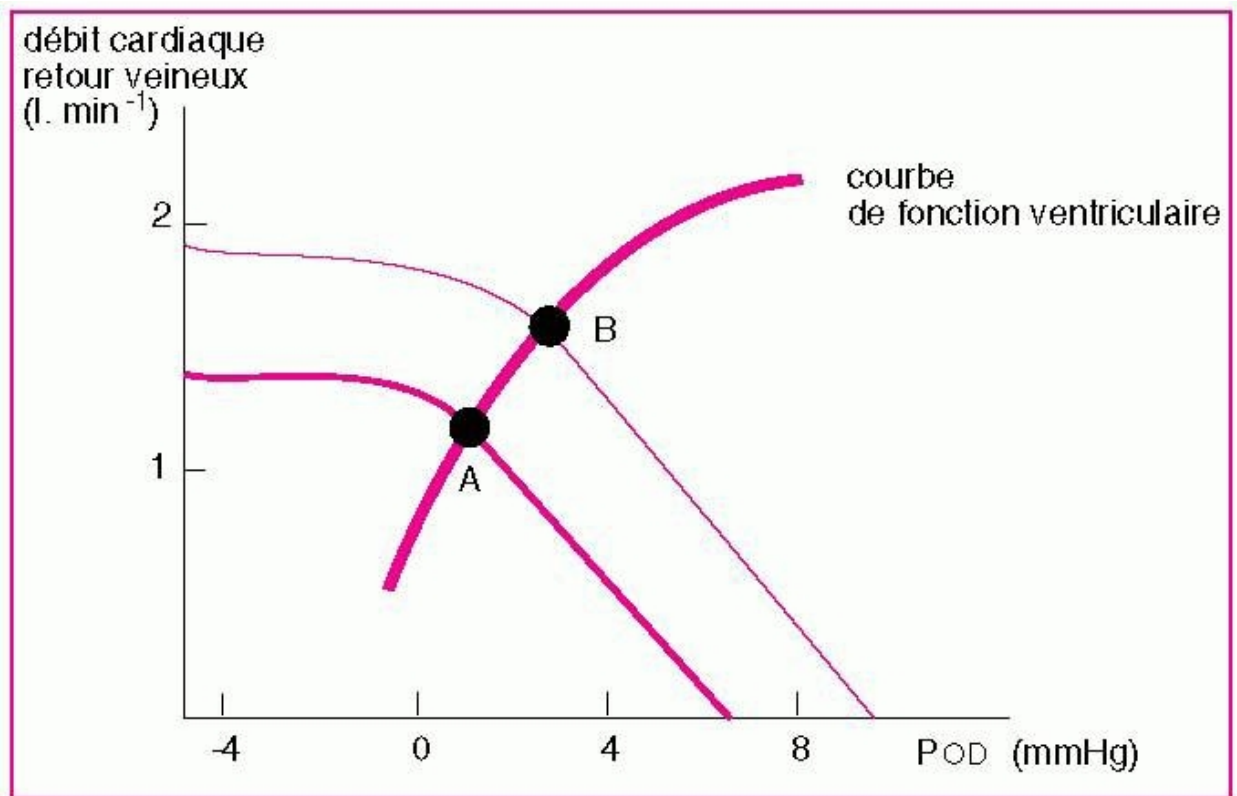


Figure 5.33 Débit cardiaque, courbe de fonction ventriculaire et débit de retour veineux en fonction de la pression auriculaire droite. A. point d'équilibre dans les circonstances normales; B. point d'équilibre lors d'une transfusion sanguine (surcharge).

Pression veineuse centrale

Du point de vue des volumes sanguins, non seulement la totalité des veines systémiques, mais aussi tout le secteur à basse pression se comporte comme un ensemble fonctionnel, car la loi du cœur de Starling module le débit du ventricule droit en fonction de ses pressions de remplissage et d'éjection. Ainsi, une augmentation de volume sanguin en un point quelconque, transfusion par exemple, se répartira harmonieusement et rapidement sur la totalité des vaisseaux à basse pression, y déterminant une élévation modérée, mais proportionnée, de la pression.

C'est pourquoi la mesure de la pression à la terminaison de la veine cave inférieure (pression veineuse centrale) ou dans l'oreillette droite donne des informations hémodynamiques précieuses (Fig. 5.32). À l'abri de toute composante hydrostatique, elle renseigne sur l'équilibre des volumes sanguins et sur l'hémodynamique cardiaque. Ainsi, sa baisse témoigne habituellement d'une baisse du volume sanguin circulant, alors que son élévation peut être due à une défaillance ventriculaire ou à une surcharge liquidienne.

En réanimation, sa mesure répétée rend de très grands services pour le diagnostic et les modalités de traitement.

Veines systémiques, réservoir de volume sanguin

Une veinoconstriction généralisée permet d'augmenter le volume sanguin central ou de tenter de le rétablir au cours des hémorragies ou des grandes spoliations hydriques.

À partir des veines superficielles, et sans retentissement sur les échanges thermiques cutanés, 100 à 400 ml de sang peuvent être mobilisés: la commande est adrénergique et fait suite à la mise en jeu du système nerveux autonome. En outre, et sans répercussion sur les fonctions digestive ou métabolique, 500 à 1 000 ml peuvent être mobilisés dans le lit veineux hépatosplanchnique: la situation anatomique de ce territoire, au débouché de la veine cave inférieure dans l'oreillette droite, offre l'avantage de mobiliser plus facilement cette réserve. En effet, la baisse de la pression de remplissage des cavités droites rend directement plus efficace la vis a fronte.

À l'inverse, lors d'un apport liquidien intravasculaire ou d'une transfusion sanguine, l'essentiel du perfusé sera, dans un premier temps, stocké dans le réseau veineux à fortes compliances et capacité. La pression ne s'élèvera que très faiblement et, à l'opposé, la mobilisation active de ces réserves volumiques ne nécessitera qu'une augmentation modérée de la tension de la paroi veineuse, puisque les pressions à surmonter sont faibles. Un tel ensemble de propriétés permet de donner tout son sens au terme de «vaisseaux capacitifs».

En pathologie, une véritable séquestration sanguine dans le secteur à basse pression des membres inférieurs peut survenir en cas de baisse permanente du tonus veineux. Cette hypotonie veineuse peut s'observer lors d'un séjour prolongé en microgravité ou plus simplement après un alitement de quelques jours ou semaines; c'est également un phénomène fréquent lors de l'administration thérapeutique de sympatholytiques ou de ganglioplégiques. Lorsque le sujet se met brusquement en position debout, la baisse résultante de la pression artérielle et du débit cardiaque, plus importante que dans les conditions physiologiques, peut entraîner fréquemment une perte de conscience avec chute: c'est la syncope de l'hypotension orthostatique.

Physiologie appliquée

Retour veineux en orthostatisme

Lors du passage de la position couchée à la station debout, la force gravitationnelle crée une différence de pression hydrostatique à différents niveaux du circuit veineux (Fig. 5.34). Celle-ci est négative au-dessus du cœur et favorise donc la vidange des secteurs cervico-encéphalique et, à un moindre degré, pulmonaire. La pression, augmentée au-dessous du cœur, distend les lits veineux déclives et gêne le retour sanguin de ces territoires, d'où accumulation de sang dans les veines abdominopelviennes et surtout des membres inférieurs, malgré la présence de riches appareils valvulaires, s'opposant au reflux, et de fibres collagènes dans leurs parois, s'opposant à la distension. Ceci concerne les veines profondes, mais surtout les veines superficielles des membres inférieurs dépourvues de structure avoisinante de soutien limitant leur distension (absence de vis a latere). Leur hémodynamique est très tributaire d'un fonctionnement correct des veines profondes auxquelles elles sont reliées par des branches dites perforantes équipées de valvules

orientées de telle sorte que l'écoulement ne puisse se faire que dans le sens superficie-profondeur.

La diminution du volume sanguin efficace en position debout diminue le travail cardiaque qui se traduit par une baisse du débit et de la pression systémique. L'hypotension peut retentir fâcheusement sur la perfusion cérébrale et entraîner parfois malaises, vertiges, ou même syncope orthostatique. Des mécanismes correcteurs pilotés par les barorécepteurs aortiques et sinocarotidiens sont normalement mis en jeu: ils aboutissent à une augmentation de la fréquence cardiaque et des résistances systémiques et élèvent donc la pression artérielle. Ils suffisent habituellement pour éviter les incidents; toutefois, débit cardiaque et pression artérielle sont en permanence plus bas en station debout qu'en position assise ou, a fortiori, couchée.

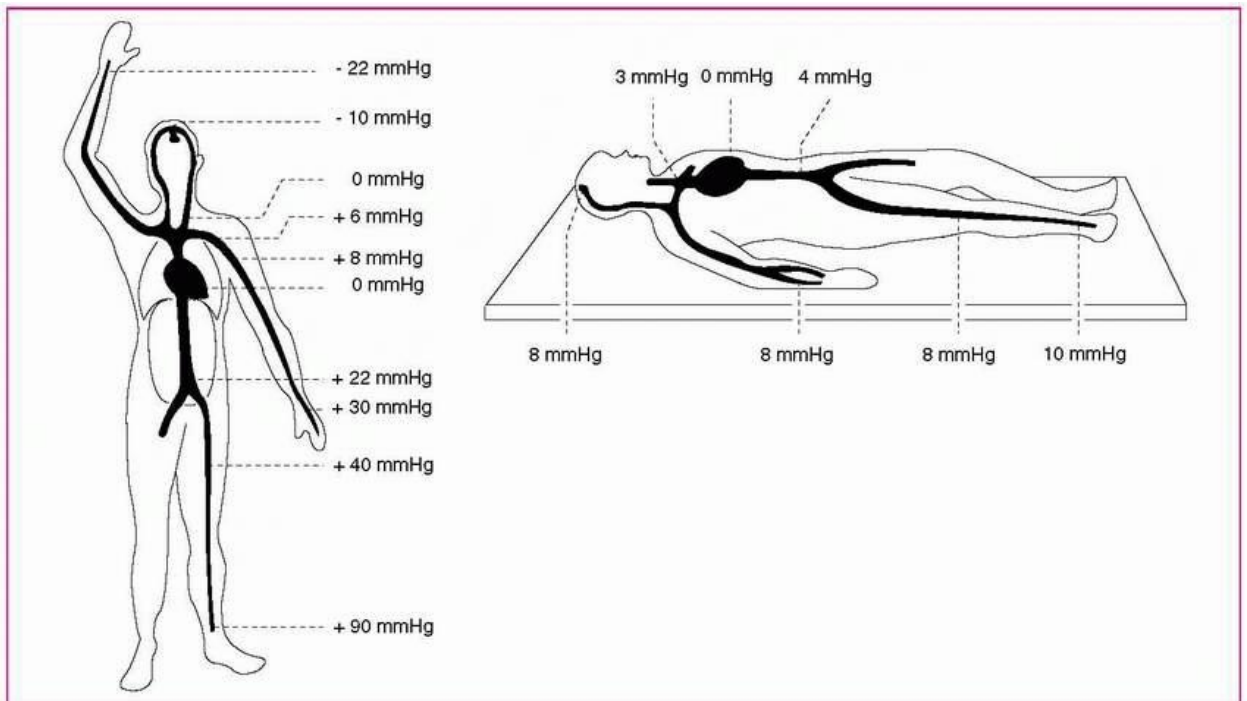


Figure 5.34 Pressions dans l'oreillette droite et dans les veines systémiques, mesurées en position debout et en position couchée.

Orthostatisme et marche

Tous ces symptômes sont évités lorsque le passage à l'orthostatisme s'accompagne d'une certaine activité physique. La marche permet de réunir les conditions optimales pour limiter l'expansion des veines déclives, favoriser le retour veineux et faire fonctionner le couplage entre les veines superficielles et profondes.

Dans un premier temps (Fig. 5.35), lors de l'appui au sol, les veines de la plante du pied sont comprimées par le poids du corps: le reflux vers le dos du pied étant impossible à cause des valvules qui se ferment, le sang est déplacé vers les veines profondes de la jambe en ouvrant les valvules qui y donnent accès. En même temps, la contraction des muscles du mollet comprime la loge profonde de la jambe: le sang contenu dans les veines profondes est lui-même

chassé vers les veines poplitées et de la cuisse. C'est le temps actif, analogue à une «systole», pendant lequel le sang progresse dans les veines superficielles de façon autonome, les valves des veines communicantes étant fermées du fait de l'élévation de la pression dans les vaisseaux profonds.

Au temps suivant (Fig. 5.35), lorsque le pied n'a plus d'appui, la «semelle» veineuse peut se remplir à partir des muscles plantaires et du revêtement cutané mais non des vaisseaux profonds car les valvules se ferment. De leur côté, les muscles de la jambe sont relâchés, la pression profonde s'abaisse et le sang accumulé dans les veines superficielles est aspiré vers la profondeur, ouvrant les valves des perforantes; il en va de même avec le sang provenant des muscles voisins: c'est le temps de remplissage ou «diastole».

Explorations veineuses

La pathologie veineuse (varices, thrombophlébites) étant une préoccupation quasi quotidienne en pratique médicale, les méthodes paracliniques d'investigation de ce secteur vasculaire ont été développées ces dernières années.

La première mesure réalisée a été celle de la pression dans les veines périphériques. Elle ne donne que des renseignements très partiels, alors qu'en réanimation la connaissance de la pression veineuse centrale est d'un intérêt majeur.

La pléthysmographie (mesure des changements de volume) par occlusion veineuse, applicable au niveau des membres, permet d'apprécier le volume et, en l'associant à une mesure de la pression intravasculaire, la compliance du lit capacitif d'un côté par rapport à l'autre: elle permet de dépister d'éventuelles perturbations des propriétés mécaniques du lit veineux local (Fig. 5.36).

La vélocimétrie Doppler, de son côté, étudie l'écoulement sanguin dans les veines, détecte ses anomalies, voire sa disparition. Elle est habituellement couplée à l'échographie.

La phlébographie, après injection d'un produit de contraste dans le courant sanguin, donne des renseignements surtout anatomiques, de même que les explorations avec des radio-isotopes, contrairement aux examens précédents qui donnent des informations fonctionnelles (Fig. 5.37).

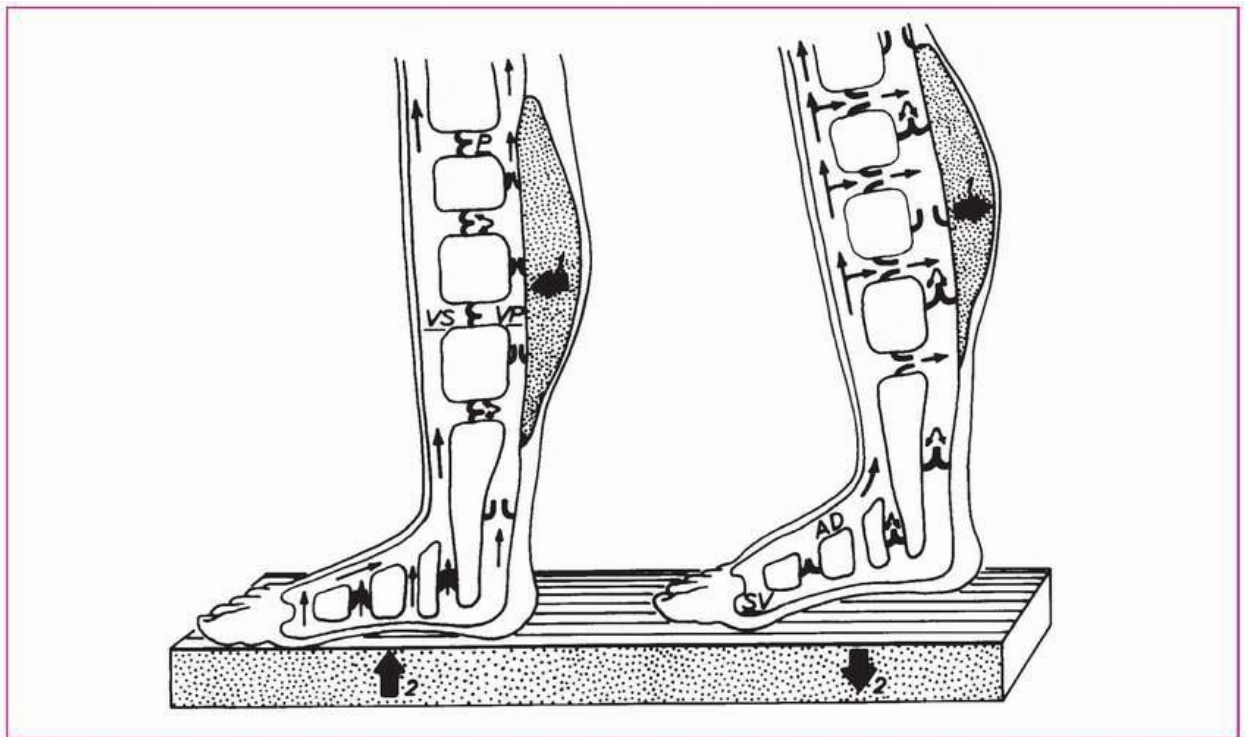


Figure 5.35 Retour veineux des membres inférieurs lors de la marche. À gauche, phase active, appui au sol et contraction des muscles de la jambe: compression des veines plantaires profondes, remplissage du lit veineux à partir des vaisseaux musculaires et des veines superficielles par l'intermédiaire des perforantes. VS: veines superficielles; VP: veines profondes; P: perforantes; SV: semelle veineuse plantaire; AD: arcade dorsale superficielle; 1: muscles de la jambe; 2: appui plantaire.

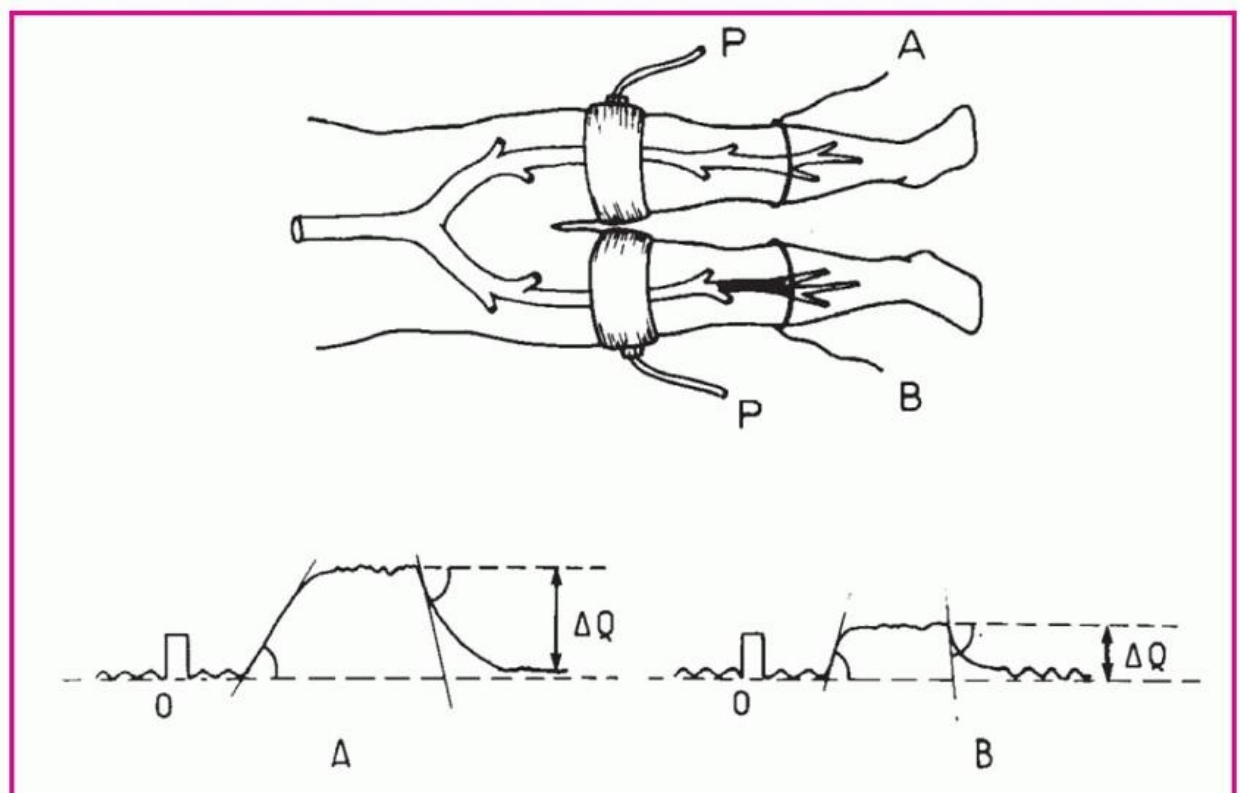


Figure 5.36 Principe de mesure de la compliance veineuse aux membres inférieurs par pléthysmographie par occlusion veineuse et résultats d'une exploration fonctionnelle. Les manchons d'occlusion, placés à la partie moyenne de la cuisse et reliés à une source de pression P (60 mmHg), sont gonflés simultanément. Les jauges de contrainte qui permettent d'apprécier l'augmentation de volume (augmentation de la circonférence) sont placés à la partie moyenne de la jambe et délivrent deux signaux A et B qu'on va comparer. Le membre inférieur gauche est normal et on observe, en A, la franche augmentation de volume ΔQ qui suit le gonflement du manchon. Le membre inférieur droit est atteint de thrombose veineuse (phlébite) qui diminue la capacité: en conséquence, en B, l'augmentation du volume ΔQ est bien plus faible.

Pathologie du retour veineux des membres inférieurs

L'activité physique, l'étanchéité des valvules, la perméabilité veineuse, sont les trois éléments qui assurent le retour sanguin dans les meilleures conditions, avec un débit des veines superficielles de la cuisse relativement bas et un débit dans les veines profondes proportionnellement plus élevé.

En revanche, en cas d'insuffisance valvulaire des perforantes, l'élévation périodique de la pression profonde va faire refluer le sang vers les vaisseaux superficiels et les distendre. Progressivement, la distension devient permanente, entraînant une insuffisance valvulaire superficielle; parallèlement, il y a élargissement progressif des perforantes lésées. Finalement, le processus ne peut que s'amplifier et s'étendre, avec apparition de varices et d'œdèmes des membres inférieurs. Le traitement des varices, chirurgical, est possible parce que la surface totale de section des vaisseaux de retour est supérieure aux nécessités de drainage. On peut donc, sans inconvénient, supprimer chirurgicalement les veines superficielles, ce qui fait disparaître les varices.

À l'opposé, l'occlusion des veines profondes, dans les phlébites (thromboses) pourra être compensée par le passage du sang par les veines superficielles. Toutefois, l'hémodynamique est moins favorable pour un débit superficiel élevé et le risque de varices devient alors important.



Figure 5.37 *Phlébographie de la veine cave inférieure, centrée sur la confluence des veines iliaques primitives droite et gauche. Cliché Dr Yves Cordoliani. Département de radiologie de l'Hôpital du Val-de-Grâce, Paris.*

Les veines ont plusieurs rôles: elles drainent vers le cœur le sang ayant participé aux échanges et constituent une réserve de sang dans les vaisseaux capacitifs, du fait de la faible compliance de leurs parois. Cette réserve, très importante en valeur absolue, est primordiale dans le maintien des équilibres circulatoires généraux. C'est en effet à partir du stockage du sang dans les veines, ou au contraire de sa mobilisation, que l'hémodynamique cardiaque, et donc également l'hémodynamique pulmonaire et du secteur à haute pression, sont maintenues relativement stables.

Dans les veines, la pression hémodynamique de base est faible et ne suffit généralement pas, à elle seule, à assurer le retour du sang au cœur. D'autres facteurs interviennent, telle l'existence des valvules et de forces extrapariétales (compressions extrinsèques par battements des artères avoisinantes, contractions des muscles striés, etc.). Or, les structures veineuses sont relativement fragiles, qu'il s'agisse des parois, facilement déformables, ou des valvules, destinées à diriger le retour sanguin et dont le fonctionnement s'altère facilement. Cette fragilité explique la grande fréquence de la pathologie veineuse.

Retour au début

CAS PARTICULIER DE LA CIRCULATION PORTE

Le débit sanguin hépatique représente 25% du débit cardiaque et est assuré par deux systèmes vasculaires distincts, l'un artériel, l'artère hépatique et ses branches, l'autre veineux, la veine porte et ses branches drainant le sang veineux en provenance du tube digestif. La plus grande partie du débit sanguin hépatique est assurée par la veine porte (75%), l'artère hépatique fournissant les 25% restants.

Particularités anatomiques

La veine porte est située entre deux réseaux capillaires. Elle draine le sang issu du réseau capillaire intestinal vers le foie où, par divisions successives, elle forme, avec les ramifications terminales de l'artère hépatique, un deuxième réseau capillaire intrahépatique. Les petites branches de division de la veine porte et celles de l'artère hépatique donnent respectivement les veines interlobulaires du système porte et les artérioles hépatiques; toutes ces branches pénètrent dans le lobule hépatique, unité fonctionnelle du foie, pour former les sinusoides qui se drainent par le réseau capillaire hépatique puis par la veine centrolobulaire par laquelle le sang rejoint les veines sus-hépatiques, puis la veine cave inférieure. Le lobule hépatique, de forme hexagonale, est constitué de cellules hépatiques qui entourent la veine centrolobulaire, de canalicules biliaires, de capillaires sinusoidaux, de lymphatiques et de tissu conjonctif de soutien.

Le sens du courant sanguin dans le lobule hépatique se fait de sa périphérie vers son centre, alors que l'excrétion biliaire suit un chemin inverse.

Physiologie de la circulation porte

Rôle de la circulation porte

La circulation porte draine tout le sang issu des capillaires intestinaux vers le foie, ce qui a deux conséquences principales:

- en période postprandiale, les substances absorbées par la muqueuse intestinale (sucres, acides aminés, acides gras, etc.) traversent obligatoirement le parenchyme hépatique avant de se distribuer dans le reste de l'organisme. Le foie peut ainsi remplir son rôle de transformation, de stockage, de synthèse, immédiatement après l'absorption intestinale. Ce phénomène de «passage hépatique obligatoire» a d'importantes conséquences en thérapeutique. Certains médicaments sont inactivés en totalité par le foie dès leur premier passage hépatique. Ils seront donc inefficaces par voie orale, étant métabolisés avant même de pouvoir gagner la circulation générale. Pour qu'ils soient efficaces, ces médicaments devront donc être administrés soit par voie parentérale, soit par voie percutanée, soit encore par voie rectale ou sublinguale (la molécule absorbée gagnant alors la circulation générale respectivement par la veine cave inférieure et supérieure et échappant ainsi au passage hépatique);

- le sang porte est désaturé en oxygène, en raison de la faible PO_2 du sang veineux porte. L'apport d'oxygène au foie est donc assuré en majeure partie par le sang issu de l'artère hépatique qui, bien qu'elle n'assure que 25% du débit sanguin hépatique, apporte environ 75% de l'oxygène nécessaire au métabolisme hépatique. Cependant, ce mécanisme seul serait insuffisant à assurer une oxygénation hépatique adéquate. Il se double d'une augmentation du coefficient d'extraction d'oxygène au niveau hépatique, autre facteur permettant de compenser le contenu relativement faible en oxygène du sang arrivant au foie par la veine porte.

Pressions et débit sanguin hépatiques

Les pressions dans les vaisseaux hépatiques afférents (artère hépatique et veine porte) sont différentes. La pression moyenne dans la veine porte est de 10 mmHg et celle de l'artère hépatique de 90 mmHg. Les résistances vasculaires sont donc beaucoup plus importantes dans le cas de l'artère hépatique. Elles se localisent, comme pour les autres artères, au niveau distal. En revanche, dans le cas de la veine porte, les résistances prédominent en amont des sinusoides, la résistance postsinusoïdale restant très faible. Ces différences dans la répartition des résistances du système porte expliquent que les variations de la pression veineuse centrale retentissent de façon beaucoup plus nette sur la circulation capillaire hépatique qu'à d'autres niveaux. En effet, une augmentation de la pression veineuse centrale va retentir sur les mouvements hydroélectrolytiques hépatiques avec diffusion extravasculaire de liquides. Là est l'un des mécanismes expliquant la formation des ascites quand le retour veineux est gêné.

La régulation des débits sanguins hépatiques (porte et artériel) se fait de façon réciproque. Quand l'un des flux sanguins diminue, l'autre augmente, sans toutefois se compenser exactement. Il existe une autorégulation du débit sanguin hépatique. Un autre mécanisme de régulation fait intervenir la stimulation sympathique qui augmente la résistance des capillaires artériels et la résistance présinusoïdale. En fait, l'effet de la stimulation sympathique est

beaucoup plus net sur la capacitance. Comme nous l'avons déjà vu, le volume du système porte peut varier de façon relativement importante (fonction réservoir du système veineux porte). La stimulation sympathique entraîne une vasoconstriction et permet donc de mobiliser un volume de sang important. Ainsi, en cas d'hémorragie par exemple, la moitié environ du volume sanguin hépatique peut être rapidement mobilisée.

Physiopathologie: hypertension portale

L'hypertension portale est définie comme une augmentation permanente de la pression porte au-dessus de 15 mmHg. En fait, plus qu'une valeur absolue, c'est la différence de pression qui règne entre le système porte et les veines caves qui a une importance clinique. En effet, c'est à partir d'une différence de pression de 5 mmHg qu'apparaissent les anomalies circulatoires dues à l'hypertension portale (circulation portocave, varices œsophagiennes, hémorragies digestives, etc.). La gêne à l'écoulement sanguin dans le système porte peut siéger à un niveau infrahépatique (obstacles sur la veine porte par thrombose ou compression extrinsèque par exemple), intrahépatique (cirrhose surtout) ou suprahépatique (obstruction des gros troncs veineux sus-hépatiques par exemple). Cette hypertension portale est l'un des facteurs responsables de l'apparition d'une ascite, qui est un épanchement de liquide dans la cavité péritonéale. En fait, l'apparition d'une ascite fait habituellement intervenir deux facteurs: hypertension portale d'un côté, rétention hydrosodée de l'autre. Ces deux facteurs sont souvent associés dans la cirrhose du foie, ce qui explique la fréquence de l'ascite dans cette maladie.

Retour au début

CIRCULATION LYMPHATIQUE

La circulation lymphatique, voie accessoire de retour vers le cœur droit, est placée en parallèle de la grande circulation. Les lymphatiques, directement reliés aux espaces interstitiels, développent un réseau ayant beaucoup d'analogie avec le circuit veineux. Ils ont, de ce fait, une fonction de transfert de liquides et de substances dissoutes complémentaire de celle des veines, en particulier pour les protéines qui ne peuvent pratiquement pas être réabsorbées par les capillaires systémiques.

À côté de cette fonction strictement circulatoire, le système lymphatique joue un rôle de premier plan dans les processus de défense immunitaire contre les agents infectieux par l'intermédiaire d'un tissu lymphoïde particulier, les ganglions lymphatiques.

Histophysiologie

Presque tous les tissus humains possèdent un riche réseau lymphatique. Ceux qui en sont dépourvus, comme le tissu cutané superficiel, le système nerveux central, les zones profondes des nerfs périphériques ou les os, sont munis de fins canaux interstitiels qui assurent un passage des liquides vers les capillaires lymphatiques situés à leur voisinage.

Nés d'un réseau de capillaires en cul-de-sac largement anastomosés entre eux (

Fig. 5.38), les collecteurs lymphatiques vont, par convergences successives, former deux grands troncs terminaux qui se terminent dans les confluent veineux des veines sous-clavières et jugulaires internes. Ce sont la grande veine lymphatique à droite, qui draine la lymphe de la partie droite de la tête, du cou, du thorax et du membre supérieur droit, et le canal thoracique à gauche, qui commence dans la cavité abdominale et draine la lymphe du reste du corps.

Les capillaires lymphatiques sont formés d'une couche de cellules endothéliales dont les bords se recouvrent mais dont les interconnexions sont lâches. Elles sont reliées aux tissus avoisinants par des fibres de soutien (Fig. 5.38). Cette structure particulière permet d'une part le passage de protéines interstitielles, même de poids moléculaire élevé, vers la lumière du vaisseau, d'autre part que ce dernier soit maintenu ouvert malgré des conditions mécaniques très variables et parfois très défavorables.

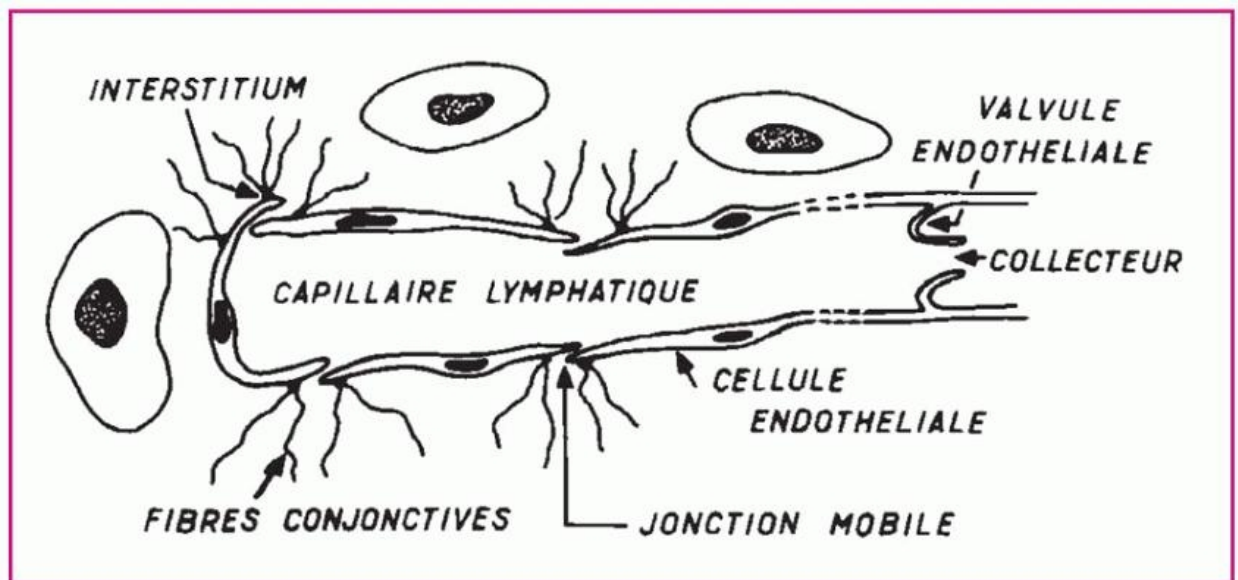


Figure 5.38 Représentation d'un capillaire lymphatique et de son canal collecteur. On voit d'une part les fibres conjonctives de soutien et les jonctions intercellulaires mobiles, d'autre part le collecteur équipé de valves endothéliales.

La formation et la progression de la lymphe dépendent en grande partie de l'agencement des structures histologiques (Fig. 5.39). Les jonctions lâches entre les cellules endothéliales fonctionnent comme des clapets ne permettant le passage de liquide que de l'interstitium vers la lumière. Par ailleurs, les vaisseaux lymphatiques, comme les veines, sont munis d'appareils valvulaires tout au long de leur trajet, ce qui oriente l'écoulement de façon centripète. Enfin, les collecteurs lymphatiques sont riches en fibres musculaires lisses qui, en se contractant de façon aléatoire, participent à la progression de la lymphe comme les contractions musculaires striées peuvent aider la progression du sang veineux vers le cœur.

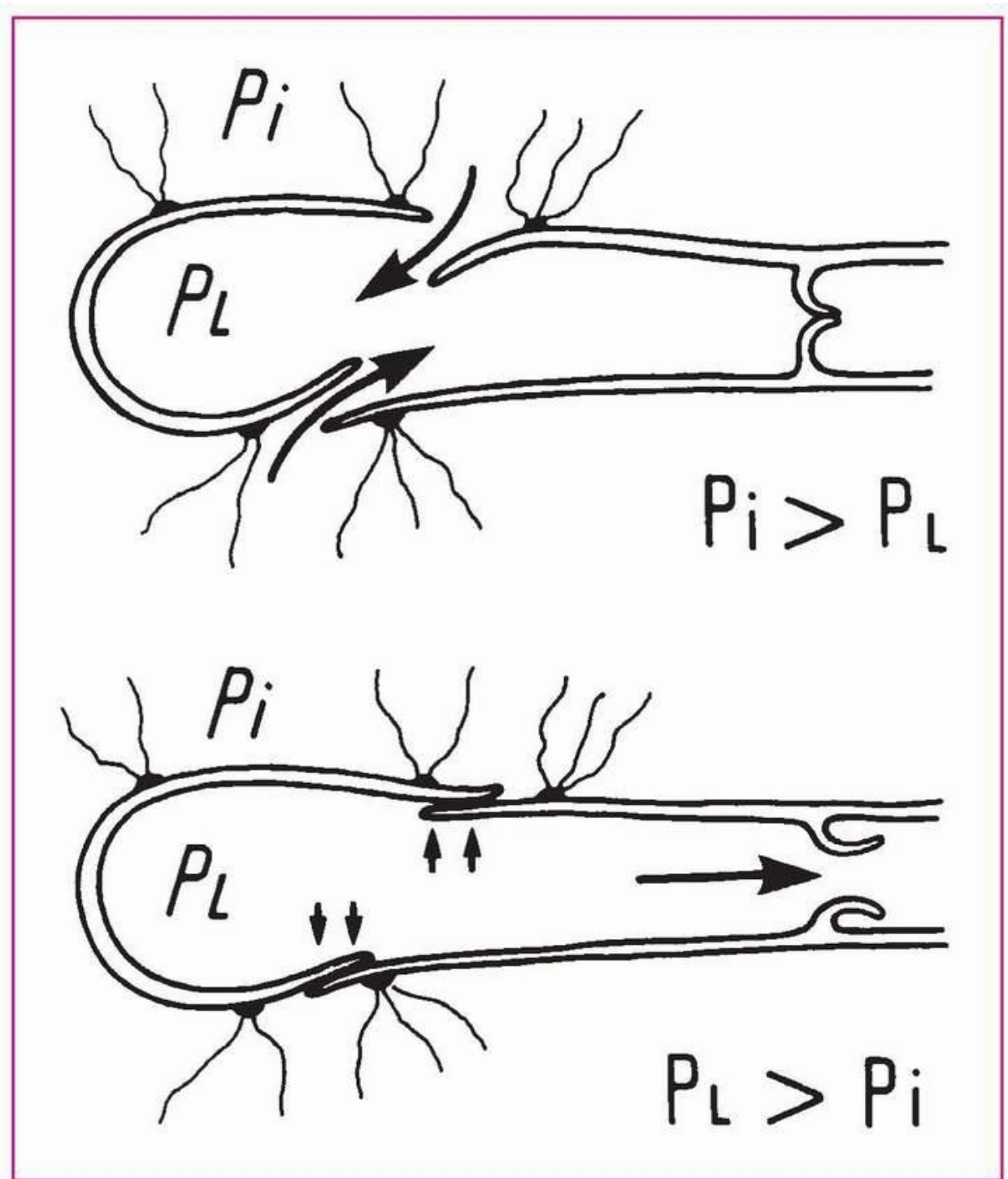


Figure 5.39 Schéma de fonctionnement d'un capillaire lymphatique selon les pressions régnant de part et d'autre des cellules pariétales. P_i : pression mécanique interstitielle; P_L : pression mécanique lymphatique.

Par ailleurs, les ganglions lymphatiques, situés sur le trajet des vaisseaux, jouent un rôle de filtre mécanique pour la lymphe et en régularisent le débit. La lymphe arrive à la périphérie du ganglion et le collecteur de drainage prend naissance en son centre.

Circulation de la lymphe

Composition

La composition de la lymphe est voisine de celle du liquide interstitiel du tissu dont elle provient. Elle est donc variable. La différence la plus importante concerne la teneur en protéides: pour la plupart des tissus, la concentration protéique de la lymphe est basse, de 10 à 20 g/l; pour le tube digestif, elle atteint, suivant les moments, 30 à 50 g/l; elle culmine enfin à 60 g/l dans le foie. La concentration moyenne dans le canal thoracique est de 40 g/l environ. Une autre différence importante réside dans la concentration des graisses, très variable selon la période digestive: en période postprandiale, elle peut dépasser 10 g/l. Quant au reste, il s'agit d'un ultrafiltrat de plasma, ayant donc une composition identique à celui-ci, à l'équilibre de Gibbs-Donnan près.

On retrouve dans la lymphe quelques cellules sanguines, des lymphocytes, surtout après la traversée ganglionnaire, et des substances étrangères à l'organisme introduites par effraction, par exemple colorants ou bactéries, dont c'est une voie préférentielle d'épuration.

Formation de la lymphe

Il s'agit d'un passage direct de liquide interstitiel: il semble que le liquide et les substances dissoutes, dont les grosses molécules, pénètrent librement lorsque la pression interstitielle s'élève, même si, en valeur absolue, celle-ci reste négative. Les fibres de soutien maintiennent les capillaires lymphatiques béants et la pression décolle les bords recouvrants des cellules endothéliales contiguës. En revanche, lorsque la différence de pression s'inverse, il n'y a pas de reflux car les bords cellulaires s'affrontent à nouveau, formant clapet. Ce liquide interstitiel est renouvelé en permanence par les apports de la filtration capillaire (30 à 60 ml/min au repos) au pôle artériolaire, le métabolisme et la réabsorption au pôle veineux (29 à 58 ml/min). La différence entre les débits de filtration et ceux dus au métabolisme d'une part et de réabsorption d'autre part, correspond au débit lymphatique.

Une fois le capillaire lymphatique rempli, ce sont des fibres myoendothéliales présentes dans les cellules pariétales qui, en se contractant rythmiquement, élèvent la pression, ferment les clapets et ouvrent les valvules donnant accès aux collecteurs. Après la contraction qui vide le capillaire, les fibres de soutien ramènent les parois à leur position initiale, cependant que les valvules des collecteurs s'opposent à tout flux rétrograde. La pression chute et le cycle peut reprendre.

L'écoulement dans les collecteurs fait intervenir des facteurs très disparates: pulsativité des artères voisines, mobilisation passive (pour les membres), compressions externes (massages), contractions des muscles squelettiques et, bien sûr, contractions des fibres lisses des parois, très efficaces à l'état physiologique.

Pressions et débits dans les vaisseaux lymphatiques

Au repos, les pressions dynamiques dans les petits vaisseaux lymphatiques sont nulles ou même négatives. Dans les grosses veines de la base du cœur, la pression reste proche de zéro. Il n'y a donc aucune différence permanente de

pression susceptible d'assurer un écoulement: c'est une des raisons pour lesquelles l'organisme a recours à des facteurs extravasculaires pour faciliter la progression liquidienne. L'étirement de la paroi déclenche la contraction automatique du muscle distendu: en conséquence, le remplissage d'un segment vasculaire engendre une réponse qui favorise l'évacuation du liquide responsable du stimulus. Transitoirement, les contractions pariétales peuvent élever de plusieurs mmHg la pression endovasculaire; de son côté, l'activité musculaire peut l'élever, dans certains cas, de quelques dizaines de mmHg.

Ainsi s'explique la progression très irrégulière de la lymphe, tributaire en particulier de l'état de repos ou d'activité. Le débit lymphatique est donc très variable. Au repos, le débit du canal thoracique est d'environ 100 ml/h et celui de la grande veine lymphatique de 20 ml/h; ces débits s'élèvent proportionnellement avec l'activité de l'organisme. Pour un sédentaire ayant une activité physique modérée, le débit lymphatique total se situe entre 2 et 3 l/24 h.

Le débit de filtration dans les capillaires systémiques étant d'environ 5 l/h, la réabsorption lymphatique ne porte que sur 2% des liquides filtrés. À court terme, la circulation lymphatique ne peut donc pas avoir un rôle quantitatif car les volumes dont elle assure le transfert sont négligeables au regard des 98% retournant au cœur par les veinules; néanmoins, la lymphe joue un rôle qualitatif très important dans la réabsorption des grosses molécules interstitielles et du liquide qu'elles entraînent.

Exploration de la circulation lymphatique

Il existe des méthodes relativement faciles à mettre en œuvre pour explorer le fonctionnement lymphatique, en particulier dans les lymphoedèmes.

On peut visualiser les vaisseaux lymphatiques en injectant des produits de contraste radio-opaques dont le cheminement est suivi par des radiographies successives. Ces substances sont injectées dans le tissu sous-cutané du dos de la main ou du pied (lymphographie indirecte) ou directement dans des collecteurs préalablement repérés par dépôt sous-cutané d'un colorant électivement résorbé par les lymphatiques (lymphographie directe). On peut ainsi obtenir des renseignements morphologiques sur les collecteurs et les ganglions.

L'injection sous-cutanée de protéines marquées par des radio-isotopes (^{99m}Tc technétium), permet d'étudier le drainage du territoire interstitiel et d'apprécier le débit lymphatique: c'est la lymphoscintigraphie qui donne des renseignements fonctionnels et morphologiques.

Œdème et lymphoedème

Il y a œdème chaque fois qu'il y a excès de liquide interstitiel dans un tissu. Cela peut être dû à un excès de filtration (baisse anormale de la pression oncotique du plasma due à une hypoprotéinémie, perméabilité anormale de l'endothélium capillaire) ou à une gêne à la réabsorption (obstacle mécanique sur les veines de drainage des liquides interstitiels). Un œdème peut enfin être observé lorsque la concentration protéique du secteur interstitiel s'élève

anormalement: dans ce cas, il a pour origine une anomalie des vaisseaux lymphatiques.

À l'état normal, il existe en permanence des protéines dans les espaces interstitiels: elle proviennent pour une petite part de leur filtration à travers l'endothélium du capillaire systémique, mais surtout du métabolisme des cellules au contact desquelles ces espaces se trouvent. Pour équilibrer ces apports permanents, il faut une réabsorption permanente. Or, la réabsorption des protéines par le capillaire systémique dans sa portion veinulaire reste très faible: c'est le capillaire lymphatique qui, on l'a déjà vu, assure l'essentiel de ce drainage. Quand cette fonction n'est pas assurée, les protéines s'accumulent dans l'interstitium, la pression oncotique s'élève et maintient, pour des raisons osmotiques, un volume de liquide anormalement élevé: c'est le lymphœdème. Celui-ci peut finir par gêner et même interrompre les échanges capillaires, par élévation anormale de la pression interstitielle, entraînant alors des troubles trophiques.

Le lymphœdème est assez fréquent en clinique humaine, en particulier après suppression chirurgicale de collecteurs lymphatiques dans le traitement des cancers, lors de la compression de certains vaisseaux lymphatiques par des formations tumorales ou encore au cours du blocage de leur lumière par des agents parasitaires, comme dans l'éléphantiasis.

Les vaisseaux lymphatiques sont des voies accessoires que peuvent emprunter les liquides et les substances qu'ils véhiculent pour passer des espaces interstitiels dans le sang. Ils permettent en particulier le retour dans la circulation sanguine de protéines de poids moléculaire élevé et de particules qui ne peuvent pas être réabsorbées par les capillaires sanguins. Les conditions dynamiques de la circulation lymphatique sont très variables, soumises à de nombreux aléas et le débit de lymphe est extrêmement bas, comparé au débit sanguin systémique. Toutefois, la fonction de transfert des protéines est essentielle pour l'organisme, en particulier pour la prévention des œdèmes. Par ailleurs, les ganglions lymphatiques, relais obligatoires car traversés par le débit de lymphe, participent activement aux processus de défense de l'organisme contre les agents infectieux, les organismes ou les substances susceptibles d'altérer les tissus et les organes.

Retour au début

CIRCULATION PULMONAIRE

La circulation pulmonaire, placée en série dans le système cardiovasculaire, voit passer la totalité du débit cardiaque. C'est une circulation fonctionnelle par excellence, puisque son rôle essentiel est d'assurer les échanges gazeux entre le sang veineux et le gaz alvéolaire, à un niveau qui soit en permanence adapté aux besoins métaboliques de l'organisme.

La circulation pulmonaire fait partie du secteur à basse pression et se trouve enclose dans la cage thoracique; son hémodynamique sera donc modifiée, d'une part de façon périodique par les différences de pressions intrapulmonaires ventilatoires, d'autre part de façon circonstancielle par les

pressions hydrostatiques liées aux forces de gravité.

Cette circulation est envisagée en détail au chapitre « Respiration ».

Retour au début

CIRCULATION CORONAIRE

Irrigation du myocarde pendant le cycle cardiaque

Les artères coronaires droite et gauche qui naissent à la racine de l'aorte, en regard des valves sigmoïdes, fournissent la totalité du sang qui irrigue le myocarde. La circulation coronaire est influencée par plusieurs types de facteurs mécaniques, nerveux et humoraux.

Facteurs mécaniques

La pression sanguine dans l'aorte, générée par le cœur lui-même, est un des facteurs déterminants de la perfusion myocardique. Une élévation de la pression artérielle entraîne une augmentation parallèle immédiate du débit coronaire. Toutefois, si on canule les coronaires d'un cœur isolé et que l'on augmente brutalement la pression artérielle coronaire, l'augmentation du débit ainsi provoquée est brève. On observe dans les 10 à 15 secondes qui suivent la variation induite de débit, un retour progressif de celui-ci vers sa valeur basale. Ce phénomène est un exemple d'autorégulation du débit sanguin. Il est illustré par la figure 5.40 . Dans les conditions physiologiques, la pression artérielle est maintenue à des valeurs relativement constantes par les baroréflexes. Ces mécanismes d'autorégulation sont donc d'une importance limitée pour le cœur in situ.

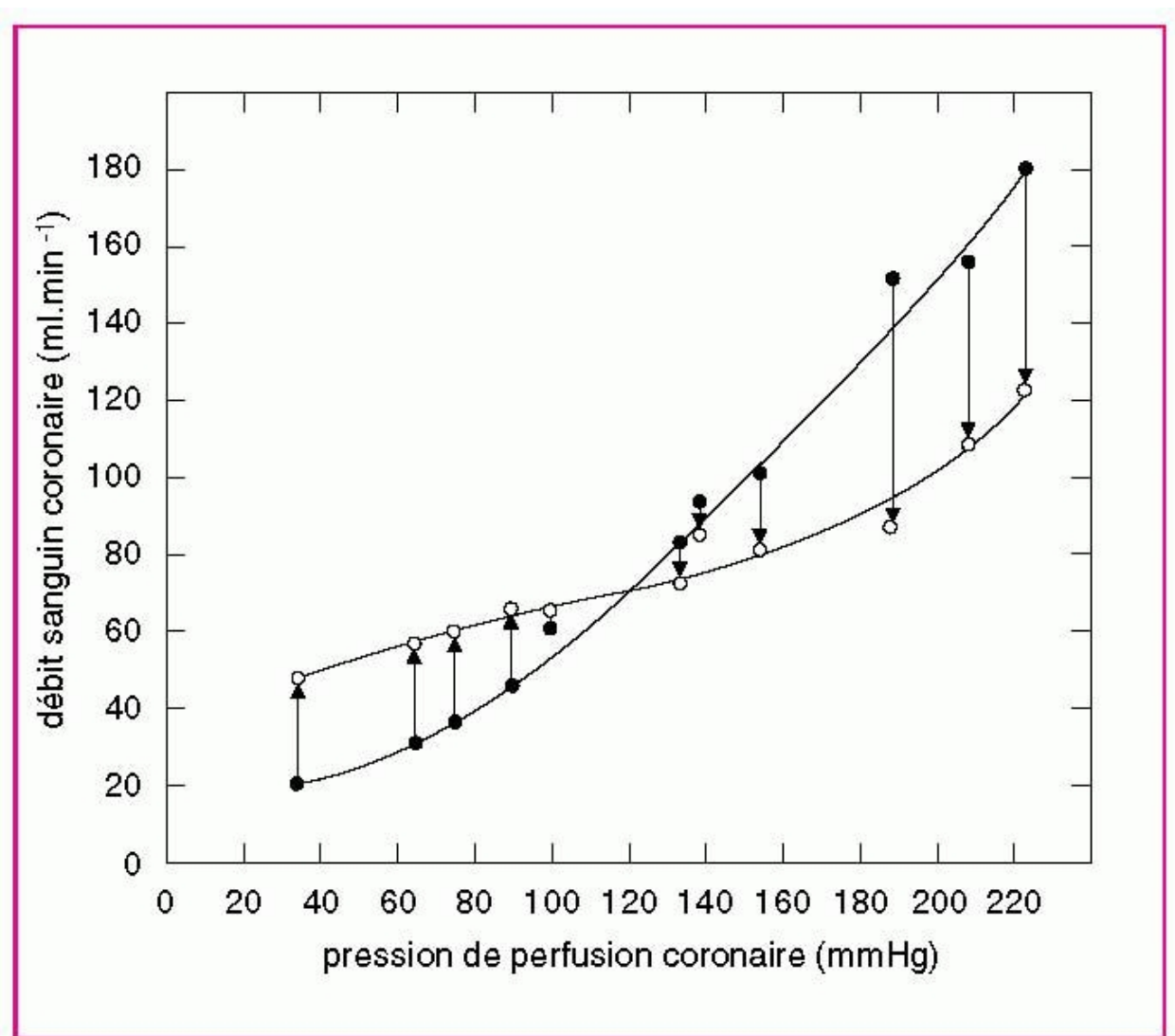


Figure 5.40 Relation pression-débit dans le lit vasculaire coronaire. À pression aortique, débit cardiaque et fréquence cardiaque constants, la pression de perfusion coronaire a été brusquement augmentée ou diminuée à partir du niveau de contrôle (point de croisement des deux courbes). Les points noirs donnent les débits obtenus après les variations de pression, et les points blancs les débits continus obtenus après autorégulation. Les débits tendent à revenir vers leur valeur contrôle, surtout pour des valeurs moyennes de pression (entre 60 et 180 mmHg environ).

Une partie du trajet des artères coronaires se fait à la surface du cœur; de là naissent des artéioles qui pénètrent dans le myocarde, perpendiculairement à la surface épicaudique. Les artéioles intramyocardiques sont soumises à des contraintes mécaniques importantes pendant la systole. Dans la paroi du ventricule gauche, ces contraintes sont si élevées que le sang artériel reflue: pendant la systole, le débit artériolaire coronaire s'inverse et le sang circule alors des capillaires vers les artères. Ce phénomène de compression extravasculaire prend toute son importance lorsque la fréquence cardiaque est élevée, c'est-à-dire lorsque la durée de la systole est proportionnellement plus longue dans le cycle cardiaque. Au début de la diastole, lorsque les forces de compression extravasculaires s'annulent, le débit coronaire gauche s'accroît brusquement

pour atteindre sa valeur maximale; il décroît ensuite parallèlement à la pression aortique diastolique.

La figure 5.41 montre un enregistrement simultané de la pression aortique et des débits dans les gros troncs artériels coronaires droit et gauche. Le débit coronaire gauche est typiquement à prédominance diastolique, avec même un reflux artériel au tout début de la systole. Le débit coronaire droit a une évolution très proche de celle de la pression aortique, avec des valeurs de débit plus importantes pendant la systole. Les deux coronaires, droite et gauche, étant soumises à la même pression artérielle, il est clair que les différences enregistrées entre les courbes de débit sanguin sont dues à des différences entre les forces de compressions extravasculaires dans les parois des ventricules gauche (où elles sont très élevées) et droit (où elles sont minimales). La tachycardie et la bradycardie ont des effets inverses sur le débit coronaire du ventricule gauche. Une modification de la période cardiaque est essentiellement due à une modification de la durée de la diastole, le temps systolique restant à peu près constant quelle que soit la fréquence cardiaque. Une tachycardie s'accompagne donc d'une diminution du temps diastolique pendant lequel le débit coronaire gauche est élevé. Il y a donc réduction du débit coronaire gauche qui ne peut être compensée que par une vasodilatation importante.

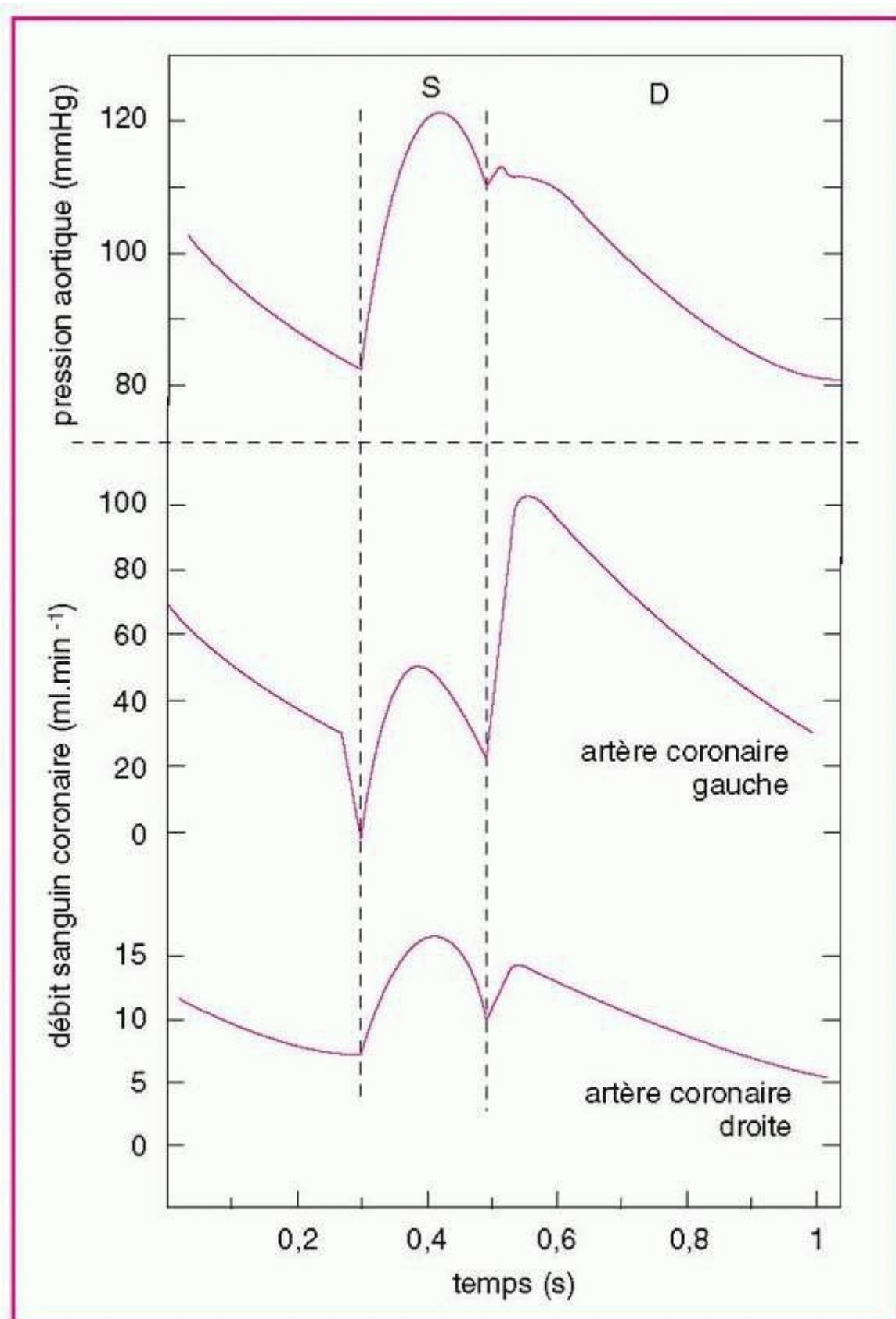


Figure 5.41 Comparaison du débit sanguin coronaire dans les artères coronaires droite et gauche. S: systole; D: diastole.

Facteurs neurohumoraux

Contrairement à ce que l'on observe dans les artères irriguant le muscle squelettique, il n'y a pas de fibres sympathiques cholinergiques innervant les vaisseaux coronaires. On a toutefois pu démontrer l'existence de récepteurs α (constricteurs) et β (dilatateurs) au sein des artères coronaires. Néanmoins, il semble que les résistances coronaires soient contrôlées essentiellement par des mécanismes humoraux.

Facteurs métaboliques

Une des principales caractéristiques de la circulation coronaire est le parallélisme étroit que l'on retrouve, quelles que soient les conditions expérimentales, entre le niveau du métabolisme du myocarde et le débit coronaire. Cela traduit la capacité du myocarde d'ajuster son débit d'irrigation à son besoin en énergie. Le lien entre le niveau métabolique du cœur et le débit coronaire reste encore à explorer. De nombreuses substances sont probablement impliquées dans cette régulation: pressions partielles en O_2 , en CO_2 , acide lactique, ions H^+ , histamine, osmolarité, prostaglandine et adénosine.

L'adénosine est probablement un vasodilatateur métabolique important dans la circulation coronaire. On a démontré qu'une réduction de la pression partielle en O_2 du tissu myocardique entraînait une formation d'adénosine par les myocytes. Elle traverserait les membranes cellulaires puis le liquide interstitiel, pour atteindre les parois des vaisseaux coronaires. Des récepteurs spécifiques de l'adénosine localisés dans les artérioles coronaires résistives sont activés par l'adénosine du liquide interstitiel et provoquent une vasodilatation coronaire, donc une augmentation du débit sanguin myocardique.

Retour au début

CIRCULATION CUTANÉE

Les besoins en oxygène et en nutriments de la peau sont relativement faibles et ne nécessitent qu'une très faible partie du débit sanguin cutané effectivement mesuré chez l'homme. En effet, la fonction essentielle du débit sanguin cutané est de contribuer au maintien d'une température centrale constante; la peau agit alors comme une surface d'échange thermique avec l'extérieur et la circulation sanguine apporte à ce «radiateur» cutané des débits sanguins adaptés aux échanges thermiques nécessaires à l'homéostasie thermique.

Régulation de la circulation cutanée

On retrouve deux types de vaisseaux résistifs dans la circulation cutanée: les uns sont identiques à ceux observés dans toutes les circulations locales, les autres sont des anastomoses artérioveineuses qui relient directement une artériole à une veinule et donc court-circuitent la circulation capillaire. On retrouve des anastomoses artérioveineuse cutanées surtout au niveau de la face et des extrémités des membres; c'est-à-dire des zones habituellement découvertes et assurant une part importante des échanges thermiques.

Les anastomoses artérioveineuses cutanées sont sous contrôle presque exclusif

du système nerveux sympathique; elles se mettent en vasodilatation maximale après section ou destruction des terminaisons nerveuses afférentes. À l'inverse, la stimulation des filets nerveux sympathiques d'un territoire cutané peut provoquer l'occlusion complète des anastomoses artérioveineuses de ce même territoire. Dans les conditions physiologiques, les anastomoses artérioveineuses ont un tonus de base qui est modulé par l'activité nerveuse sympathique. Il ne semble pas que le tonus vasomoteur de ces anastomoses soit sous contrôle métabolique; leur débit n'est, par exemple, pas modifié au cours des manœuvres d'hyperhémie post-ischémique. On ne retrouve pas de fibres nerveuses parasympathiques au niveau de la circulation cutanée, mais la stimulation des glandes sudoripares innervées par des fibres cholinergiques sympathiques est suivie d'une vasodilatation cutanée. Cet effet est dû à l'action d'une substance vasodilatatrice, la bradykinine, sécrétée par les glandes sudoripares.

Les vaisseaux résistifs cutanés, contrairement aux anastomoses artérioveineuses, sont soumis aux mécanismes de régulation métabolique locale. L'hyperhémie réactive après une courte période d'occlusion artérielle (hyperhémie postischémique), témoin d'une vasodilatation importante de la circulation cutanée, est attribuée aux effets de l'accumulation de métabolites locaux sur ces vaisseaux résistifs et à des mécanismes myogéniques.

La circulation cutanée comprend deux réseaux parallèles; le premier comporte la succession habituelle d'artérioles, capillaires et veinules. Ce réseau est soumis aux effets conjugués du système nerveux sympathique et des facteurs régulateurs locaux. Les anastomoses artérioveineuses constituent des courtscircuits hémodynamiques à la circulation capillaire cutanée. La régulation du débit sanguin cutané par l'intermédiaire des anastomoses artérioveineuses ne dépend que du système nerveux sympathique en réponse à l'activation réflexe par des récepteurs thermiques locaux ou sous l'influence de centres nerveux supérieurs thermorégulateurs.

Retour au début

CIRCULATION CÉRÉBRALE

Le sang irrigue le cerveau par les artères carotides internes et les artères basilaires. Les branches des ces quatre vaisseaux principaux (deux à droite et deux à gauche) se rejoignent au niveau du plancher cérébral pour constituer le polygone de Willis. Cette anatomie particulière favorise l'établissement de circulations collatérales qui suppléent, le cas échéant, à une insuffisance circulatoire localisée.

Une particularité essentielle de la circulation cérébrale tient au fait que le cerveau est contenu dans une boîte crânienne rigide. Dans la mesure où le tissu cérébral est incompressible et la boîte crânienne non distensible, toute augmentation de débit artériolaire sanguin cérébral (débit d'entrée) doit s'accompagner d'une augmentation parallèle et immédiate du débit veineux (débit de sortie). De la même façon, l'augmentation du volume sanguin capillaire cérébral s'accompagne d'une diminution identique et simultanée du volume de fluide extracellulaire dans le cerveau, de manière à maintenir

constant le volume intracrânien.

Mesure du débit sanguin cérébral

Le débit sanguin cérébral total peut être mesuré par une méthode de dilution du N₂O inhalé, en appliquant le principe de Fick. Il est également possible d'utiliser des techniques radioactives pour mesurer les débits cérébraux régionaux: un gaz inerte radioactif, en général le ¹³³Xe, est injecté dans l'artère carotide interne; plusieurs gammacaméras, placées en regard des principales zones corticales, permettent de mesurer la radioactivité de chacune de ces zones pendant les minutes qui suivent l'injection. À partir de courbes de décroissance de radioactivité en fonction du temps, il est possible de calculer des débits sanguins régionaux exprimés en ml/min par 100 g de tissu.

Régulation du débit sanguin cérébral

Avec le myocarde, le cerveau est l'organe qui supporte le plus mal l'anoxie. L'interruption du débit cérébral pendant quelques secondes suffit pour provoquer une perte de conscience; après quelques minutes d'ischémie, les dégâts cérébraux peuvent être irréversibles. La circulation cérébrale est régulée par des facteurs neuraux, sympathique et parasympathique, et métaboliques. Comparativement aux autres circulations locales, la participation des fibres nerveuses sympathiques vasoconstrictrices au contrôle du débit cérébral est très modeste. Il n'existe pas de fibre sympathique vasodilatatrice à destination vasculaire cérébrale mais quelques fibres parasympathiques provenant du nerf facial peuvent provoquer une vasodilatation cérébrale.

Facteurs métaboliques locaux: globalement, le débit sanguin cérébral varie peu, mais le débit régional cortical est modifié par l'activité de la zone irriguée. Le mouvement volontaire d'une main provoque, par exemple, une augmentation localisée du débit cortical dans les zones motrices correspondantes. De même, la lecture ou l'élocution s'accompagnent d'augmentations de débit sanguin dans toutes les zones impliquées dans ces activités. La vasodilatation corticale n'est pas associée, dans ces conditions, à une augmentation du métabolisme local cérébral mais à une libération locale de NO par des terminaisons nerveuses nitrergiques qui agissent probablement via l'endothélium des vaisseaux cérébraux.

On sait également que le débit sanguin cérébral est très sensible à la pression partielle en gaz carbonique locale. L'inhalation de CO₂ entraîne une augmentation très sensible du débit sanguin cérébral (qui double pour une concentration de 7% de CO₂ dans le mélange gazeux inhalé). À l'inverse, l'hypocapnie résultant d'une hyperventilation diminue le débit sanguin cérébral. Les modifications de tonus vasomoteur induits par le CO₂ passent par des modifications de pH dans le tissu périvasculaire et très probablement dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. Les concentrations locales de potassium (K⁺) et d'adénosine interviennent également dans le contrôle de la vasomotricité cérébrale.

L'autorégulation du débit sanguin cérébral est un ensemble de phénomènes d'origine essentiellement myogénique qui maintient un débit cérébral stable

pour de larges variations de la pression artérielle: lorsque la pression de perfusion cérébrale varie entre 60 et 160 mmHg, les résistances hémodynamiques cérébrales se modifient de telle façon que le débit cérébral varie très peu. Une baisse de la pression artérielle est immédiatement suivie d'une vasodilatation qui diminue les résistances cérébrales et maintient le débit sanguin à son niveau initial. À l'inverse, une vasoconstriction cérébrale suit une hypertension artérielle brutale et empêche le débit cérébral d'augmenter. Pour des valeurs de pression artérielle inférieures à 60 mmHg, l'autorégulation est dépassée et le débit cérébral diminue, entraînant une syncope. Pour des valeurs de pression artérielle supérieures à 160 mmHg, les capacités de vasoconstriction cérébrale sont là encore dépassées et un œdème cérébral peut survenir.

La circulation cérébrale est régulée de façon prédominante par des facteurs métaboliques: CO_2 , NO, K^+ et adénosine.

L'hyperactivité cérébrale régionale produite par un stimulus sensoriel, par une activité motrice, par l'élocution ou l'idéation est associée à une augmentation immédiate du débit sanguin régional dans les zones corticales mises en jeu.

Retour au début

Lectures conseillées

Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in arteries. Londres, E. Arnold Ed, 1990.

Milnor W. Hemodynamics. Baltimore, William et Wilkins, 1989.

Luscher T, Vanhoutte PM. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. CRC Press, 1991.

Tedgui A, Lévy B. Biologie de la paroi artérielle. Paris, Masson, 1995.

Berne RM, Levy MN. Physiology. St Louis Mi, Mosby Year Book, 1993.

Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC et al. The Mechanics of the Circulation. New York, Oxford University Press, 1978.

Questions

NA

1. Donner des ordres de grandeur des pressions systoliques, diastoliques et moyennes dans:

[A] l'aorte abdominale

[B] l'artère humérale

[C] la veine saphène

[D] l'oreillette droite

[E] l'artère pulmonaire

[F] l'oreillette gauche

[G] l'artère et la veine fémorales

[H] une artériole précapillaire

[I] une veinule postcapillaire

Afficher la réponse

1:

A: 120/80,95 mmHg (moyenne)

B: 120/80,95 mmHg (moyenne)

C: 10 mmHg

D: 0 mmHg

E: 20/10,5 mmHg (moyenne)

F: 5 mmHg

G: 120/80,95 mmHg (moyenne artère), 10 mmHg (moyenne veine)

H: 85 mmHg

I: 15 mmHg

2. Quelles sont les deux grandeurs qui interviennent dans la régulation de la fonction pompe du ventricule gauche et qui sont décrites par la loi de Franck-Starling:

[A] débit cardiaque

[B] volume d'éjection systolique

[C] travail cardiaque

[D] contractilité ventriculaire

[E] volume télédiastolique ventriculaire

Afficher la réponse

2: A,F

3. Quels sont les éléments clairement identifiables sur un tracé d'électrocardiogramme:

[A] dépolarisation du nœud sinusal

[B] dépolarisation du nœud atrioventriculaire

[C] dépolarisation des fibres du faisceau de His

[D] dépolarisation du muscle auriculaire

[E] dépolarisation du muscle ventriculaire

Afficher la réponse

3: E

5. La plus grande différence artérioveineuse des contenus sanguins en oxygène est retrouvée dans la circulation:

- [A] hépatique
- [B] musculaire squelettique
- [C] cardiaque
- [D] rénale
- [E] pulmonaire
- [F] cutanée

Afficher la réponse

4: C

5. La stimulation des barorécepteurs du sinus carotidien est associée à:

- [A] une augmentation de la contractilité cardiaque
- [B] une augmentation de la fréquence cardiaque
- [C] une augmentation de l'activité vagale
- [D] une diminution de la pression artérielle systémique
- [E] une stimulation des centres baropresseurs

Afficher la réponse

5: C

6. La distribution du débit sanguin est essentiellement contrôlée par:

- [A] les capillaires
- [B] les artérioles
- [C] les veinules
- [D] les anastomoses artérioveineuses
- [E] les veinules postcapillaires

Afficher la réponse

6: B

7. Pendant la diastole, le débit sanguin dans les ventricules peut être à l'origine:

- [A] du premier bruit du cœur (B1)
- [B] du second bruit du cœur (B2)

[C] du troisième bruit du cœur (B3)

[D] d'un souffle d'éjection

Afficher la réponse

7: C

8. Le retour veineux est augmenté pendant un exercice musculaire par tous les facteurs suivants sauf:

[A] une amplitude accrue des mouvements respiratoires

[B] l'activité contractile des muscles squelettiques

[C] une veinoconstriction

[D] une réduction des résistances artériolaires

[E] l'orthostatisme

Afficher la réponse

8: E

Pour chacun des événements énumérés dans les trois questions suivantes, donner le mécanisme associé:

9. Une augmentation de la vitesse maximale de raccourcissement ($V_{\max}$) de la fibre myocardique:

[A] augmentation de la contractilité

[B] augmentation de la longueur de fibre

[C] A + B

[D] ni A ni B

Afficher la réponse

9: A

10. Le décalage de la courbe de Frank-Starling à une nouvelle position:

[A] augmentation de la contractilité

[B] augmentation de la longueur de fibre

[C] A + B

[D] ni A ni B

Afficher la réponse

10: A

11. Une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium:

[A] augmentation de la contractilité

[B] augmentation de la longueur de fibre

[C] A + B

[D] ni A ni B

Afficher la réponse

11: A

Réponses

NA

1:

A: 120/80,95 mmHg (moyenne)

B: 120/80,95 mmHg (moyenne)

C: 10 mmHg

D: 0 mmHg

E: 20/10,5 mmHg (moyenne)

F: 5 mmHg

G: 120/80,95 mmHg (moyenne artère), 10 mmHg (moyenne veine)

H: 85 mmHg

I: 15 mmHg

2: A,F

3: E

4: C

5: C

6: B

7: C

8: E

9: A

10: A

11: A

Chapitre 6 Rein

Michel Paillard

Encadrés réalisés par Hervé Guénard

INTRODUCTION

Le rein exerce un grand nombre de fonctions essentielles pour l'organisme.

Fonction de maintien de la composition du milieu intérieur

Le milieu intérieur ou milieu extracellulaire, dans lequel baignent les cellules, a une composition constante chez le sujet normal. Il occupe une situation intermédiaire entre milieux extérieur et intracellulaire et il est le siège d'échanges avec ces milieux. Les électrolytes et l'eau apportés par l'alimentation et la boisson sont absorbés par le tractus digestif et tendent donc à modifier le milieu intérieur. Les reins en maintiennent le volume et la composition constants en éliminant exactement la quantité d'eau et d'électrolytes introduite dans l'organisme. Autrement dit, les reins maintiennent un bilan nul d'eau et de substances dissoutes: entrées et sorties sont en équilibre.

Fonction d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères

Le milieu intérieur tend à être modifié constamment, les cellules y déversant les produits finals de dégradation de leur métabolisme. Ces produits n'ont aucune fonction biologique connue. Ce sont l'urée provenant du métabolisme des protides, l'acide urique provenant du métabolisme des purines, la créatinine provenant de la créatine musculaire, la bilirubine et d'autres produits finals du catabolisme de l'hémoglobine, les métabolites des hormones, etc. Le rein assure l'élimination de ces substances.

De nombreuses substances étrangères à l'organisme, introduites accidentellement (toxiques) ou administrées dans un but thérapeutique (médicaments), sont pour une grande part excrétées par le rein et le foie.

Fonction de régulation de la pression artérielle systémique

Le rein participe à la régulation de la pression artérielle systémique. D'une part, il contrôle le volume plasmatique, l'un des déterminants de la pression artérielle, en ajustant les sorties de sodium aux entrées. D'autre part, il produit une enzyme, la rénine, qui circule dans le sang et permet la transformation d'un substrat d'origine hépatique, l'angiotensinogène, en angiotensine I. Celle-ci se transforme sous l'influence d'une enzyme de conversion ubiquitaire en angiotensine II, puissant vasoconstricteur qui joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle.

Fonction endocrine du rein

Le rein assure deux fonctions endocrines: d'une part il produit le métabolite rénal de la vitamine D, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, hormone qui contrôle l'absorption digestive du calcium et intervient dans la modulation du métabolisme osseux,

d'autre part il produit l'érythropoïétine, glycoprotéine qui contrôle l'érythropoïèse.

Retour au début

COMPARTIMENTS LIQUIDIENS ET MASSES ÉCHANGEABLES

Compartiments liquidiens

Eau totale

L'eau totale représente en moyenne 60% du poids corporel chez un adulte normal. Le tissu adipeux étant pauvre en eau, ce pourcentage peut être beaucoup plus bas chez l'obèse et tendre vers une valeur maximale de 73% chez un sujet dépourvu de graisses. Ce pourcentage maximal correspond à celui contenu dans la masse maigre de l'individu.

Il existe deux grands compartiments liquidiens séparés par la membrane cellulaire: le compartiment extracellulaire et le compartiment intracellulaire (Fig. 6.1).

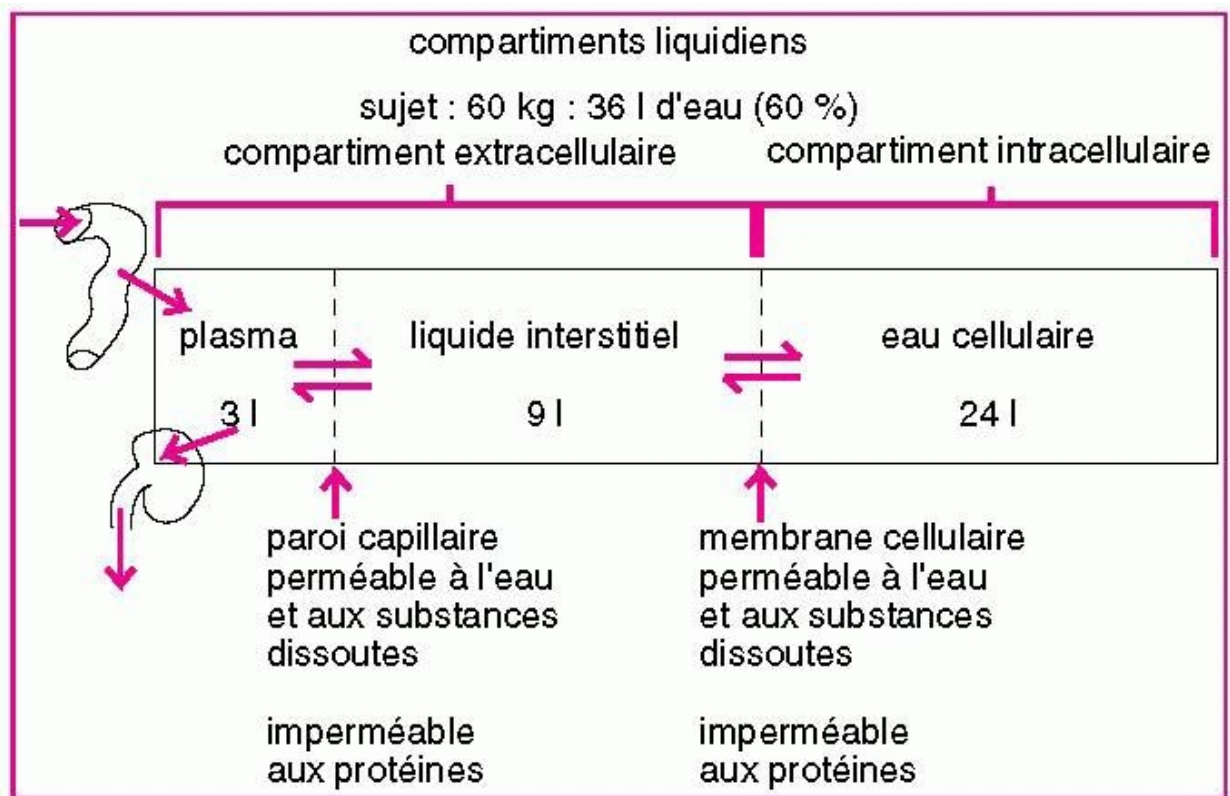


Figure 6.1 Compartiments liquidiens de l'organisme d'un sujet pesant 60 kg et échanges d'eau et de substances dissoutes.

Compartiment extracellulaire

Il s'agit du milieu intérieur de l'organisme, délimité par le milieu extérieur et les membranes cellulaires. Il comprend deux secteurs séparés par l'endothélium capillaire: a) le secteur vasculaire qui inclut les hématies et le plasma, ce dernier

représentant 4% du poids corporel environ; b) le secteur interstitiel, 16% du poids corporel, dans lequel baignent les cellules de l'organisme. On rattache au liquide interstitiel la lymphe, 2% environ du poids du corps, qui draine une faible partie du liquide interstitiel par les vaisseaux lymphatiques et se déverse finalement dans le secteur vasculaire par le canal thoracique.

L'endothélium capillaire qui sépare ces deux secteurs est perméable à l'eau et aux substances dissoutes (ou solutés) et peu perméable aux macromolécules comme les protéines.

La composition du plasma est donnée dans le tableau 6.1 . L'expression de la composition en mEq/l a l'avantage de montrer l'égalité de la somme des cations et des anions, le plasma étant électriquement neutre. En fait, les unités utilisées sont les mmol/l, unités internationales. Les concentrations peuvent être exprimées par litre de plasma (unité usuelle) ou par kilogramme d'eau plasmatisée. En effet, dans un litre de plasma, les macromolécules, essentiellement les protéines, occupent un volume correspondant à 70 ml, le reste, 930 ml, correspondant au volume d'eau.

La composition du liquide interstitiel, nettement moins riche en protéines (environ 20 g d'albumine contre 40 g dans le plasma), est voisine de la composition du plasma exprimée par kilogramme d'eau plasmatisée (Tab. 6.1). Cependant, les concentrations d'électrolytes dans le liquide interstitiel sont un peu différentes des concentrations plasmatiques par kilogramme d'eau en raison de l'équilibre de Gibbs-Donnan lié à la présence, dans le secteur vasculaire, de protéines (albumine) en concentration plus importante et se comportant comme des anions non diffusibles. Cet équilibre a comme conséquences:

- une distribution inégale des anions et des cations entre les deux secteurs; les anions sont en concentration supérieure du côté interstitiel (facteur de correction 1,05) et les cations en concentration inférieure du côté interstitiel (facteur de correction 0,95);

	Plasma		Liquide interstitiel
	mmol/l	mmol/kg d'eau	mmol/l
CATIONS			
Na ⁺	141	150	142
K ⁺	4	4,3	4,1
Ca ²⁺	2,5	2,7	1,7*
Mg ²⁺	0,8	0,9	0,5*
H ⁺	40 × 10 ⁻⁶	43 × 10 ⁻⁶	40 × 10 ⁻⁶
ANIONS			

Cl-	103	111	116
HCO ₃ -	26	28	29,4
Phosphates inorganiques	1	1,07	1,12
Sulfates	0,50	0,53	0,55
Anions organiques	4,2	4,5	4,7
Albumine	40 g/l	-	20 g/l

* : cations en partie liés aux protéines plasmatiques, ce qui explique leur plus faible concentration interstitielle.

- une concentration totale d'électrolytes supérieure dans le secteur plasmatique où les protéines sont en concentration plus importante. Ainsi, la distribution inégale des protéines et électrolytes est responsable d'une pression colloïdoosmotique (ou oncotique) moyenne plus grande dans le secteur plasmatique.

La composition du liquide extracellulaire est relativement homogène avec un cation prédominant, le sodium, et des anions prédominants, chlore et bicarbonate.

Compartiment intracellulaire

L'eau intracellulaire représente environ 40% du poids du corps. La composition de ce compartiment est très hétérogène et varie d'un tissu à l'autre. De manière générale, les principaux cations sont le potassium et, à moindre degré, le magnésium. Les principaux anions sont les phosphates organiques et les protéines (Tab. 6.2).

La composition du milieu cellulaire est très différente du milieu extracellulaire, ce qui s'explique par l'existence d'un équilibre de Gibbs-Donnan lié à la présence de protéines anioniques dans la cellule et surtout d'un système actif de transport membranaire qui maintient le sodium hors de la cellule. La membrane cellulaire est perméable à l'eau, perméable aux solutés et imperméable aux protéines. La présence de protéines en concentration très élevée dans les cellules alors que le liquide interstitiel en contient beaucoup moins, et leur caractère anionique au pH du milieu intracellulaire, expliquent que la pression colloïdo-osmotique cellulaire soit supérieure à celle du liquide interstitiel. Cette différence devrait entraîner un mouvement net d'eau et d'électrolytes dans les cellules aboutissant à un gonflement cellulaire progressif. Pourtant, à l'état stable, le volume cellulaire et la composition ionique des cellules sont constants (Fig. 6.2). D'une part, la pompe à sodium, en expulsant activement le sodium hors de la cellule par un mécanisme couplé à l'entrée de potassium, maintient le sodium à l'extérieur de la cellule. D'autre part, en raison de la différence de potentiel

transmembranaire de 70-80 mV (intérieur de la cellule négatif), le chlore, qui se distribue passivement, est maintenu également à l'extérieur de la cellule. C'est donc l'activité de la pompe *Na⁺-K⁺AT-Pase-dépendante* qui, en maintenant NaCl à l'extérieur de la cellule, contrebalance les conséquences de la distribution asymétrique des protéines de part et d'autre de la membrane cellulaire. D'ailleurs, le blocage de la pompe par un inhibiteur spécifique, l'ouabaine, fait progressivement disparaître les différences de concentration et de potentiel de membrane et entraîne un gonflement cellulaire progressif, l'entrée de NaCl étant supérieure à la sortie de potassium (Fig. 6.2).

Liquide interstitiel mEq/l		Eau cellulaire mEq/l
CATIONS		
Na ⁺	142	10
K ⁺	4	140
Ca ²⁺	2,5	-
Mg ²⁺	0,5	35
ANIONS		
Cl ⁻	114	2
HCO ₃ ⁻	28	8
Phosphates	2 (inorganiques)	120 (organiques)
Sulfates	1	-
Anions organiques	4	-

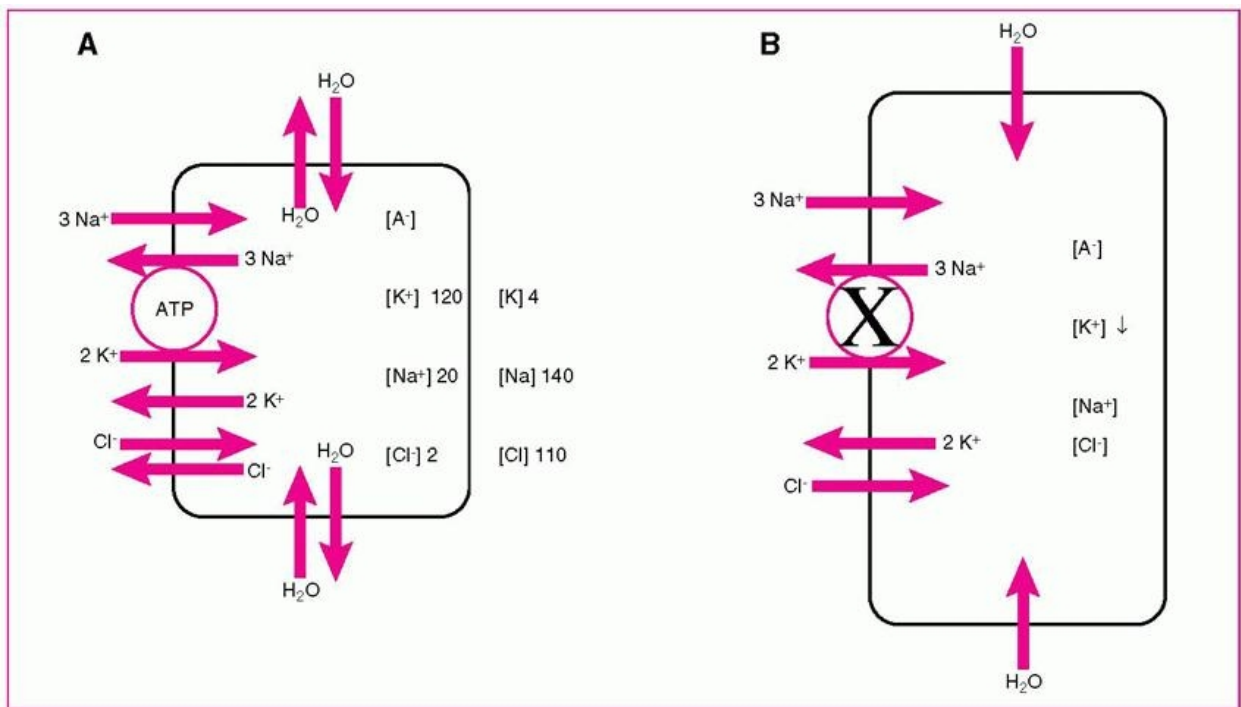


Figure 6.2 Situation normale (A) et gonflement cellulaire (B) résultant de l'inhibition de la pompe à Na (Na⁺-K⁺ ATPase).

Principe de mesure des volumes des compartiments liquidiens

Le principe généralement utilisé est la méthode de dilution d'un indicateur. Si la masse m d'une substance est introduite dans un compartiment de volume Q , la concentration C de cette substance, quand elle est répartie de façon homogène dans tout le volume Q , est telle que $m = CQ$. In vivo, il est rare qu'un indicateur se distribue exactement dans le volume que l'on veut déterminer. Il faut donc plus parler d'espace de *distribution* de tel indicateur que d'une mesure exacte du volume considéré. De plus, beaucoup d'indicateurs utilisés sont éliminés par l'organisme et il convient alors d'étudier la décroissance de la concentration de l'indicateur dans le plasma en fonction du temps. Les indicateurs couramment utilisés pour mesurer différents volumes sont représentés dans le tableau 6.3. Il faut noter que le volume interstitiel ne peut être estimé que par calcul, par différence entre le volume extracellulaire et le volume plasmatique. De même, le volume intracellulaire peut être calculé par différence entre le volume d'eau totale et le volume extracellulaire.

Compartiment	Substance utilisée	Volume en % du poids corporel
Eau totale	eau tritiée	40%
Eau extracellulaire	inuline	16 à 20%
	radiosulfate	20 à 25%
	radiobrome	25 à 30%

Analyse de la composition des compartiments liquidiens

Le seul compartiment aisément accessible, par prélèvement d'un échantillon de sang dans une veine superficielle, est le compartiment plasmatique. La composition du liquide interstitiel est le plus souvent calculée. La composition du liquide intracellulaire, qui est hétérogène, ne peut être mesurée que sur un échantillon de tissu prélevé.

Masses échangeables

Une part plus ou moins importante des électrolytes est soumise à des échanges rapides, alors que le reste est confiné par des liaisons chimiques plus ou moins fortes dans les tissus. La masse d'électrolytes soumise à des échanges rapides est appelée masse échangeable.

La *masse échangeable* d'un électrolyte donné se mesure à l'aide d'un isotope radioactif de cet électrolyte. Les masses échangeables les plus fréquemment mesurées sont celles du sodium et du potassium. Par exemple, la masse échangeable de sodium en 24 h, est celle dans laquelle se dilue, en 24 h, une certaine quantité de sodium radio-actif. Cette dilution de l'isotope du sodium parmi les molécules stables est exprimée par l'activité spécifique, c'est-à-dire le rapport du nombre de molécules de cet isotope radio-actif sur le nombre de molécules stables. Le principe de la mesure est le suivant: au temps 0, un isotope radio-actif ayant une radioactivité A_0 est administré. Les urines sont recueillies pendant les 24 h suivantes et la radioactivité contenue dans ces urines est mesurée. Au bout de 24 h, il reste donc dans l'organisme une radioactivité estimée par la différence $A_0 - A_u$. Un échantillon de plasma ou d'urine est alors prélevé et l'activité spécifique de l'électrolyte mesurée. Le rapport entre la radioactivité présente dans l'organisme et l'activité spécifique de l'isotope dans un échantillon biologique permet d'obtenir la masse échangeable, en 24 h, de l'électrolyte considéré. Les masses échangeables sont généralement rapportées au poids corporel.

Le sodium échangeable en 24 heures représente environ 40 mmol/kg de poids corporel chez l'adulte; 90% de ce sodium échangeable se trouve dans le liquide extracellulaire, 5% dans les cellules et 5% enfin dans les tissus conjonctifs et les zones superficielles de l'os. La distribution du sodium échangeable est donc essentiellement extracellulaire.

Le potassium échangeable en 24 heures est d'environ 55 mmol/kg de poids corporel; 98% de ce potassium échangeable se trouve dans les cellules et 2% seulement dans le liquide extracellulaire. La distribution du potassium échangeable est donc essentiellement cellulaire.

Unités de mesure des concentrations

La concentration de substances dissoutes dans l'eau peut être exprimée en millimoles (ou mmol), en milliéquivalents (ou mEq), ou en milliosmoles (ou

mosmol) par litre.

Concentration molaire

On appelle mole la masse, en gramme, d'une molécule gramme, c'est-à-dire de $6,02 \times 10^{23}$ molécules ou atomes. La concentration molaire (M) est exprimée habituellement par litre de solution. Par exemple, un litre d'une solution molaire de NaCl contient 58,5 g de ce sel. La millimole (10^{-3} mole) est souvent commode. Cette notation est utilisable pour toutes les substances ionisées ou non et fait partie du système international.

Concentration en équivalents

Un équivalent correspond à la masse d'un anion se combinant à une mole, donc 1 g d'ion hydrogène (H^+) ou celle d'un cation se combinant à une mole, donc 17 g, d'hydroxyle (OH^-). Le milliéquivalent (10^{-3} Eq) est le plus souvent utilisé. Cette notation n'est licite que pour les électrolytes. Elle a l'inconvénient d'exprimer des concentrations théoriques qui supposent une dissociation complète de la substance. Cette approximation est acceptable pour les corps fortement dissociés tels que les sels de sodium dans le plasma, mais non pour les sels de calcium, par exemple, dont la moitié environ n'est pas ionisée.

Concentration osmolaire

Cette unité est proportionnelle au nombre de particules dissoutes osmotiquement actives, quelle que soit leur nature chimique. Si les particules dissoutes ne sont pas dissociées, la concentration osmolaire est identique à la concentration molaire. S'il y a dissociation, la concentration osmolaire est égale à la concentration molaire multipliée par le nombre d'ions résultant de la dissociation, en général incomplète.

L'osmolalité est la concentration de particules dissoutes exerçant un pouvoir osmotique réel par rapport aux molécules d'eau. Elle est mesurable par l'abaissement du point de congélation de la solution (cryoscopie). Une osmole est la masse d'une substance qui, dissoute dans un kilogramme d'eau, abaisse le point de congélation de $1,86^\circ C$. La milliosmol (10^{-3} osmol) est plus souvent utilisée.

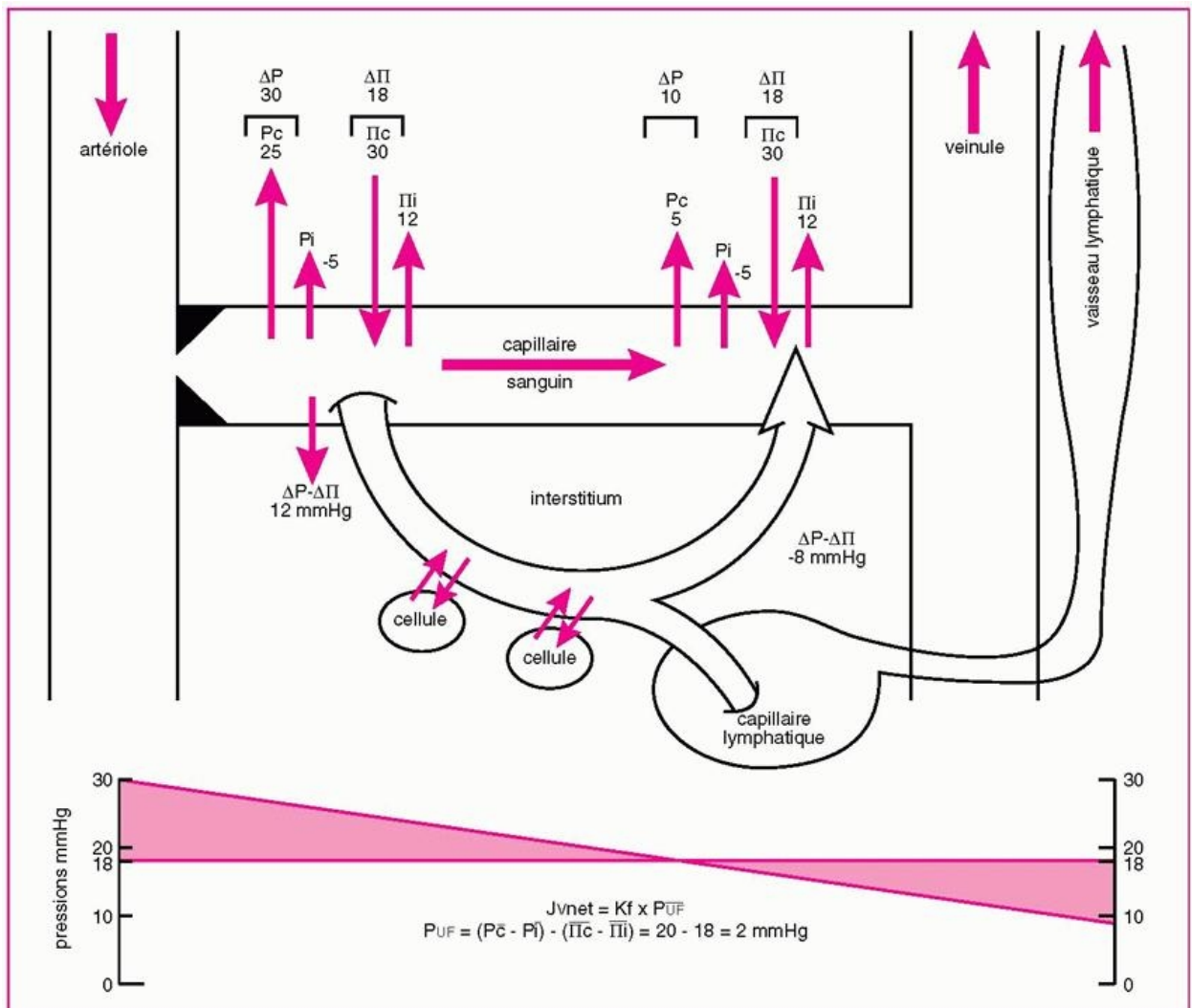


Figure 6.3 Mouvements d'eau et de solutés à travers l'endothélium capillaire et leurs déterminants. P_c : pression hydrostatique capillaire; P_i : pression interstitielle; Π_c : pression oncotique capillaire; Π_i : pression oncotique interstitielle.

Mouvements d'eau et de substances dissoutes entre secteur vasculaire et secteur interstitiel à travers l'endothélium capillaire

La présence prédominante de protéines dans le secteur plasmatique et leur caractère anionique au pH du plasma expliquent que la pression colloïdo-osmotique (oncotique) plasmatique moyenne (Π_c) soit supérieure à la pression oncotique interstitielle (Π_i). À l'état normal, la différence ($\Delta \Pi = \Pi_c - \Pi_i$) tend à provoquer une rétention d'eau et de substances dissoutes (solutés) dans le secteur plasmatique. La pression hydrostatique¹ capillaire (P_c) est supérieure à la pression hydrostatique interstitielle (P_i), cette dernière étant légèrement inférieure à la pression atmosphérique. La différence $\Delta P = P_c - P_i$ tend à provoquer une sortie d'eau et de solutés du capillaire. Les valeurs moyennes de $\Delta \Pi$ et de ΔP sont voisines. Les phénomènes le long du capillaire sont cependant plus complexes (Fig. 6.3). Dans la première moitié du capillaire, ΔP est supérieure à $\Delta \Pi$, ce qui provoque un transfert net d'eau et de solutés du plasma vers l'interstitium (phénomène de filtration). Dans la deuxième partie du capillaire, ΔP est inférieure à $\Delta \Pi$, ce qui permet le retour de l'eau et des solutés

de l'interstitium vers le plasma (phénomène de réabsorption). La pression hydrostatique diminue le long du capillaire du fait de la résistance du vaisseau à l'écoulement. La pression oncotique plasmatique est à peu près constante le long du capillaire, car les flux d'eau traversant la paroi d'un capillaire restent modérés. Cependant, un tel système simple de filtration/réabsorption serait inefficace. En effet, malgré la faible perméabilité aux protéines de la paroi du capillaire, le flux modéré permanent d'albumine du plasma dans le liquide interstitiel, lié aux différences de concentration, égaliserait à terme les concentrations de protéines dans le plasma et le liquide interstitiel, supprimant ainsi le retour du liquide filtré à travers la paroi du capillaire. ΔP serait alors responsable d'un transfert net d'eau et de solutés permanent du plasma dans le liquide interstitiel, avec augmentation progressive du volume interstitiel et apparition d'œdèmes. En fait, l'eau et les solutés qui sont passés dans le secteur interstitiel ne reviennent pas en totalité dans le capillaire. En 24 h, 20 l d'eau sortent des capillaires artériels et 18 l seulement reviennent dans les capillaires veineux. Le volume d'eau restant (2 l) quitte le secteur interstitiel par les *capillaires lymphatiques*, puis les vaisseaux lymphatiques et retourne dans le système vasculaire par le canal thoracique. Les capillaires lymphatiques étant largement perméables aux protéines, ces dernières quittent le secteur interstitiel à la même vitesse que de nouvelles protéines du plasma pénètrent le secteur interstitiel. Cette balance explique le maintien à peu près constant de la concentration en protéines du liquide interstitiel à une valeur d'environ la moitié de celle du plasma.

Réponse de l'organisme à une augmentation de la pression hydrostatique capillaire

Une augmentation de la pression artérielle systémique ne modifie pas la pression hydrostatique capillaire. Il existe en effet un phénomène d'autorégulation qui permet, par la contraction adaptée de l'artériole précapillaire, de maintenir la pression hydrostatique capillaire normale.

La pression hydrostatique capillaire peut généralement augmenter soit par vasodilatation primitive des artérioles (un exemple est l'administration de médicaments vasodilatateurs comme les calcium-bloquants), soit par élévation primitive de la pression veineuse qui est directement transmise aux capillaires. Le phénomène initial est une augmentation de la filtration à travers l'endothélium capillaire et donc une augmentation du volume interstitiel. Cependant, plusieurs mécanismes préviennent l'augmentation significative du volume interstitiel (Fig. 6.4). Le compartiment interstitiel a une faible compliance. La pression est normalement négative, -5 mmHg vis-à-vis de la pression atmosphérique, et une faible augmentation des volumes de ce compartiment entraîne une augmentation de la pression hydrostatique interstitielle qui va limiter le processus de filtration. Par ailleurs, l'augmentation de pression hydrostatique interstitielle augmente le débit lymphatique, ce qui favorise le drainage des protéines du tissu interstitiel vers les vaisseaux lymphatiques, diminuant ainsi la pression colloïdo-osmotique interstitielle. Ces mécanismes constituent un système de protection contre l'apparition d'œdèmes dans les situations habituelles. Cependant, en cas d'élévation pathologique suffisante de la pression hydrostatique capillaire, la filtration importante élève la pression

interstitielle qui devient positive, la compliance du tissu interstitiel devient grande et les œdèmes apparaissent (Fig. 6.4).

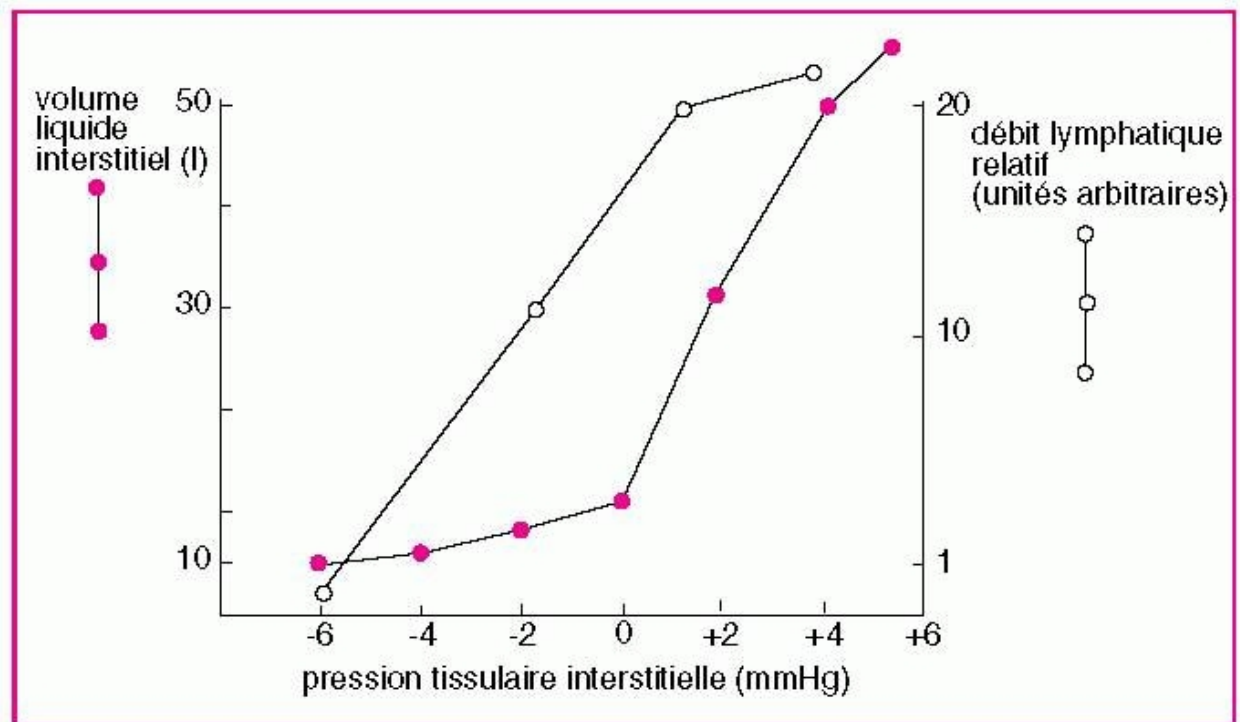


Figure 6.4 Relations entre la pression tissulaire et le volume interstitiel d'une part, et le débit lymphatique d'autre part.

Réponse à une diminution de la pression oncotique plasmatique (Fig. 6.5)

Une diminution de la pression oncotique plasmatique peut être due par exemple à une perte rénale d'albumine ou à un défaut de synthèse d'albumine par le foie (insuffisance hépatocellulaire). Le phénomène initial, dû à la réduction de la différence de pression oncotique à travers l'endothélium capillaire, est normalement une augmentation de la filtration dans le secteur interstitiel. Cependant (Fig. 6.5) des travaux mesurant la concentration de protéines dans le liquide interstitiel chez l'homme dans ces conditions ont montré que cette dernière diminuait en fait parallèlement à celle du plasma et que la différence de pression oncotique restait constante tant que la pression oncotique plasmatique restait supérieure à 12 mmHg (ce qui correspond à 15-20 g d'albumine plasmatique). Le maintien de cette différence de pression oncotique à travers l'endothélium capillaire est expliqué par le fait que, au fur et à mesure que l'albumine plasmatique diminue, le passage des protéines à travers les capillaires diminue, ce qui compte tenu du drainage des protéines par les vaisseaux lymphatiques est responsable d'une diminution proportionnelle de la concentration interstitielle des protéines. Cette remarquable adaptation explique le maintien d'un volume interstitiel normal dans ces situations. En revanche, quand la pression oncotique plasmatique est inférieure à 12 mmHg (concentration d'albumine plasmatique inférieure à 15-20 g d'albumine), la différence de pression oncotique diminue, le volume interstitiel augmente, et les œdèmes apparaissent.

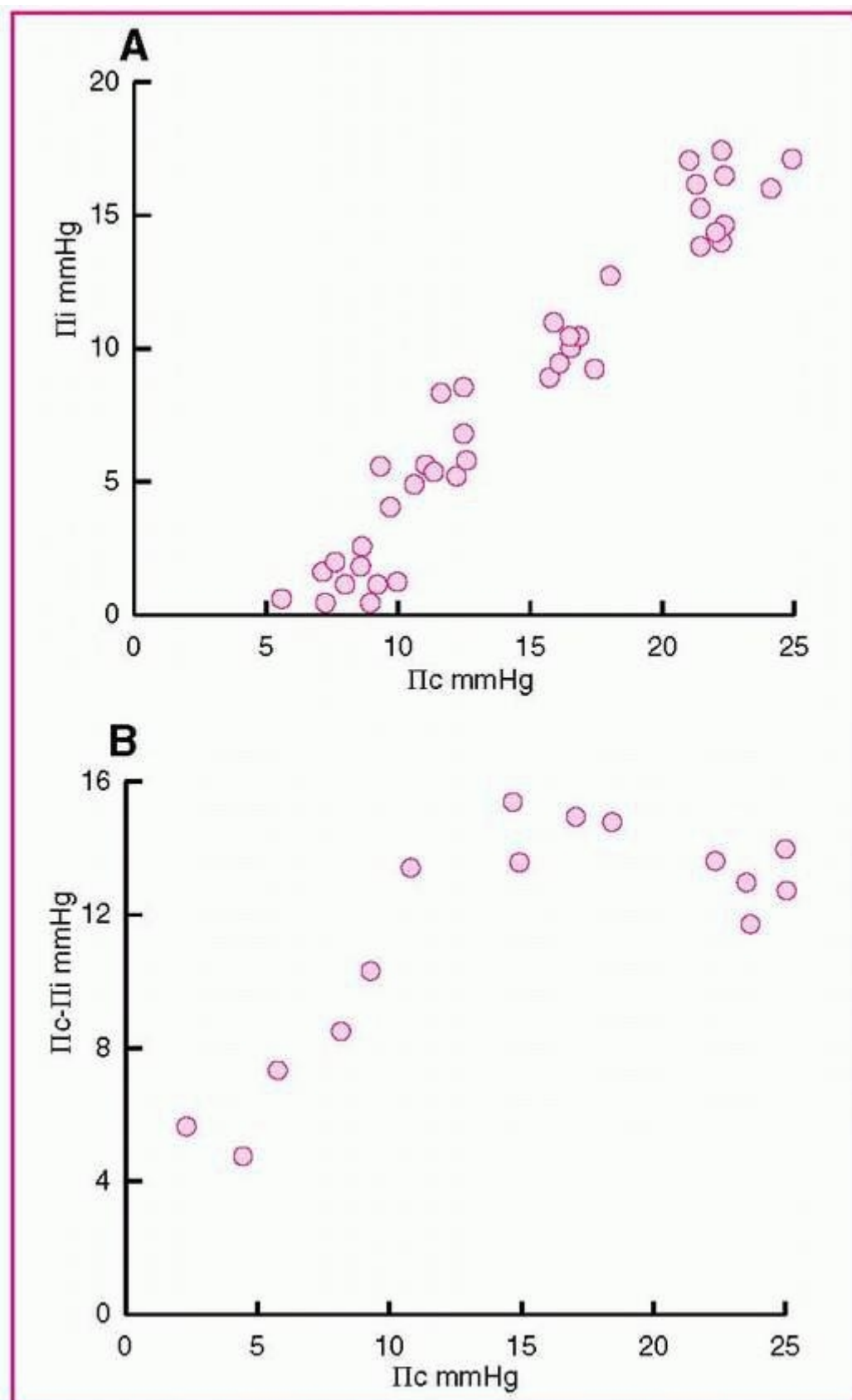


Figure 6.5 A. relation entre la pression oncotique capillaire (Π_c) et la pression oncotique interstitielle (Π_i); B. relation entre la pression oncotique capillaire (Π_c) et la différence ($\Pi_c - \Pi_i$) chez des patients souffrant de syndrome néphrotique avant et après guérison.

Réponse à une augmentation de la perméabilité capillaire aux protéines

Ceci se voit par exemple dans les phénomènes inflammatoires où l'augmentation de la perméabilité capillaire aux protéines, liée en particulier à la libération d'histamine, permet l'égalisation progressive des concentrations d'albumine de part et d'autre de l'endothélium capillaire. Ainsi, le gradient de pression hydrostatique seul efficace explique le passage net d'eau et de solutés dans le secteur interstitiel.

Situations pathologiques d'augmentation du volume interstitiel

Augmentation généralisée du volume interstitiel

Une augmentation généralisée du volume interstitiel supérieur à 2 litres est responsable de l'apparition d'œdèmes.

Pour qu'une augmentation significative généralisée du volume interstitiel apparaisse, deux conditions sont nécessaires: 1) une altération des forces de Starling à travers le capillaire; 2) une rétention hydrosodée par le rein, aboutissant à une augmentation du volume extracellulaire.

En effet, la première condition est nécessaire, mais non suffisante, car le passage d'eau et de substances dissoutes du secteur vasculaire dans le secteur interstitiel viderait très rapidement le volume plasmatique (3 litres environ) et serait responsable d'une hypovolémie majeure. Aussi, la baisse du volume plasmatique est perçue par les barorécepteurs des parois vasculaires de l'organisme qui sont responsables d'une rétention d'eau et de sodium par le rein dans le but de maintenir ce volume plasmatique et le résultat est une augmentation du volume extracellulaire

Syndrome néphritique (Fig. 6.6)

Cette maladie rénale est caractérisée par une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale d'eau et de sodium primitive et permanente. Le sujet est donc incapable d'excréter l'apport de sodium et d'eau quotidien, la conséquence étant une augmentation progressive du volume plasmatique impliquant aussi bien le volume sanguin artériel que le volume sanguin veineux. L'augmentation du volume sanguin artériel est responsable d'une hypertension artérielle. L'augmentation du volume veineux est responsable d'une augmentation progressive de la pression veineuse et donc de la pression hydrostatique capillaire. Lorsque les capacités de drainage de l'interstitium par les lymphatiques sont dépassées, la pression hydrostatique interstitielle devient positive et l'œdème se développe progressivement.

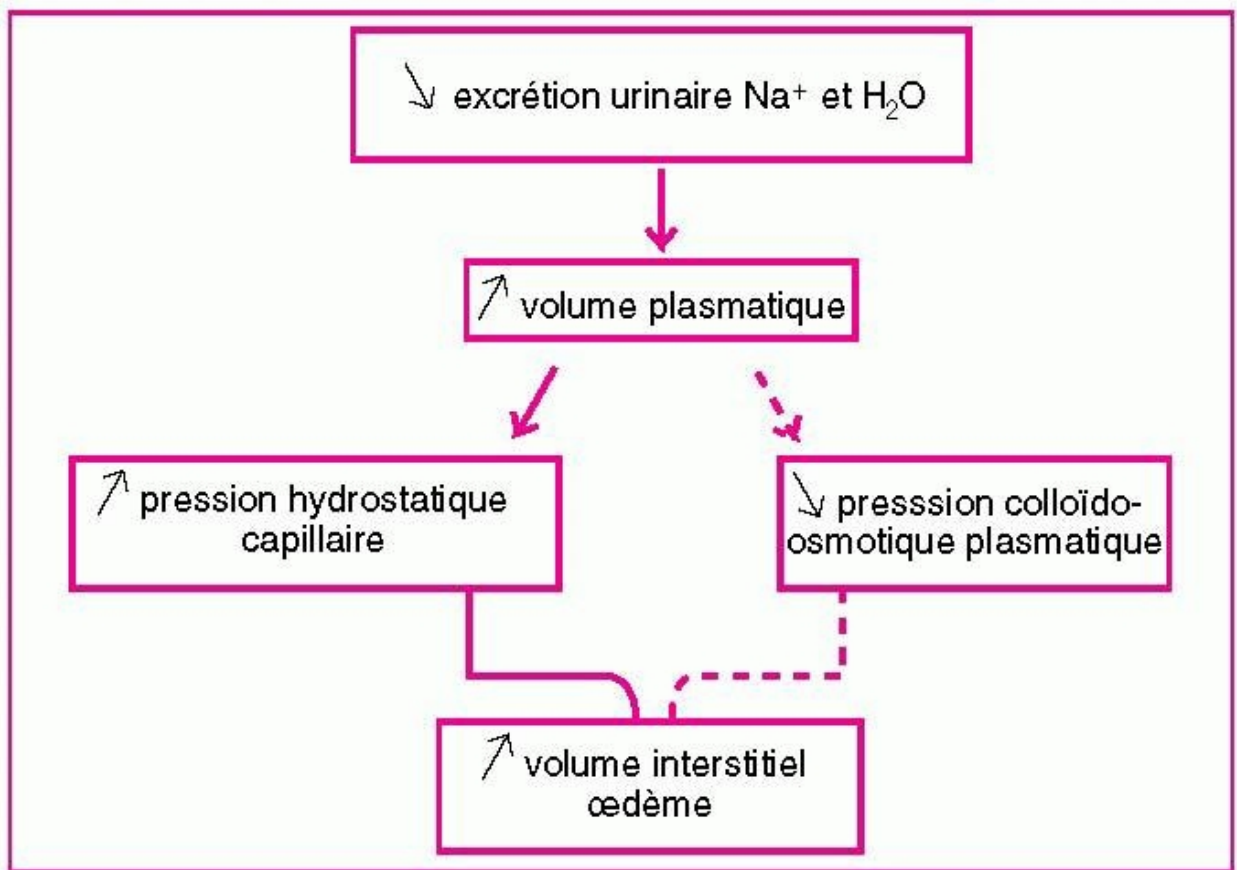


Figure 6.6 Hyperhydratation extracellulaire associant hypervolémie et œdèmes par défaut d'élimination du sodium et d'eau par le rein.

Syndrome néphrotique sévère (Fig. 6.7)

Dans cette maladie rénale, la perte rénale massive d'albumine, avec hypoalbuminémie inférieure à 15-20 g/l, s'accompagne d'une diminution du gradient de pression oncotique à travers l'endothélium capillaire. La conséquence est un passage net d'eau et de solutés du plasma vers l'interstitium. L'hypovolémie résultante, par l'intermédiaire de la stimulation des barorécepteurs vasculaires, augmente la réabsorption rénale de sodium et d'eau. Ce phénomène accentue la chute de la pression oncotique plasmatique et donc le passage d'eau et de solutés du plasma vers l'interstitium. Le volume interstitiel augmente donc progressivement avec apparition d'œdèmes. Le volume plasmatique ne se normalisant pas, le processus de formation d'œdèmes est auto-entretenu. Là encore, la rétention rénale de sodium et d'eau est globalement responsable d'une augmentation du volume extracellulaire, le volume interstitiel augmentant plus que le volume plasmatique ne diminue. Dans ces conditions, il n'y a pas d'hypertension artérielle à la différence du syndrome néphritique puisque le volume sanguin artériel n'est pas augmenté.

Insuffisance cardiaque globale (Fig. 6.8)

Du fait de la défaillance majeure de la pompe cardiaque, le retour du sang veineux au cœur est insuffisant et la pression veineuse augmente

progressivement. L'augmentation parallèle de la pression hydrostatique capillaire est responsable de passage d'eau et de solutés dans le secteur interstitiel. De plus, la défaillance cardiaque a également comme conséquence l'effondrement du débit cardiaque, et donc du remplissage du secteur artériel. La diminution conséquente de la pression dans les artères stimule les barorécepteurs qui sont responsables d'une augmentation de la réabsorption de sodium et d'eau par le rein, ce qui provoque une augmentation progressive du volume extracellulaire.

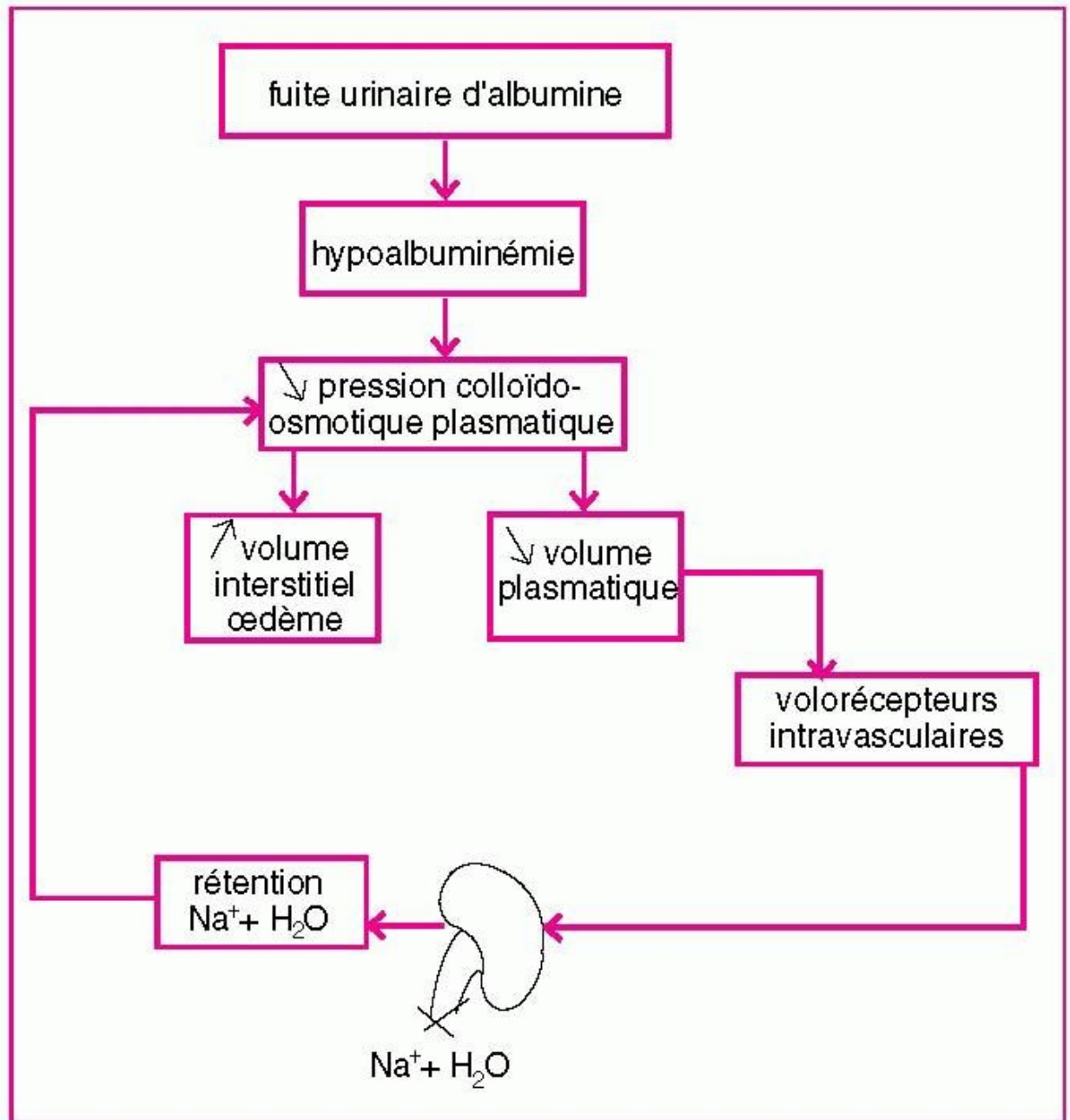


Figure 6.7 Hyperhydratation extracellulaire secondaire à une perte rénale d'albumine associant une hypovolémie et des œdèmes (albuminémie < 15-20 g/l).

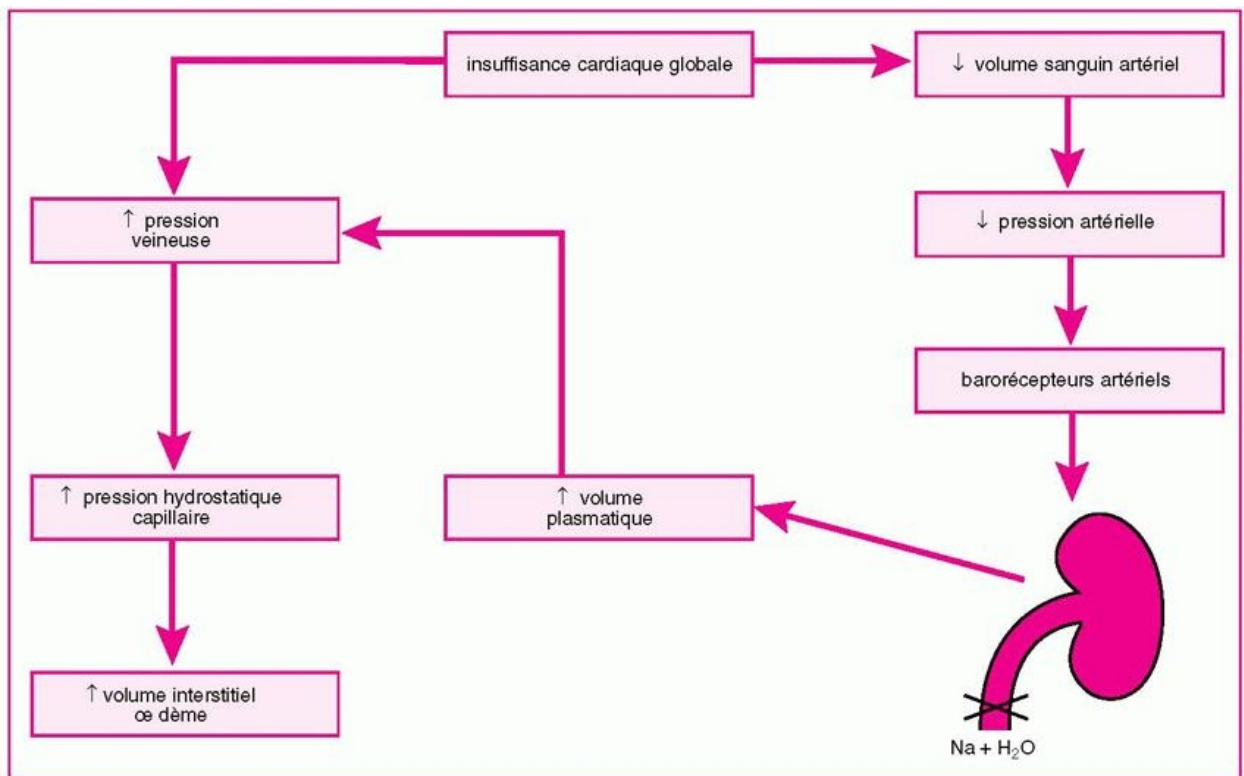


Figure 6.8 Hyperhydratation extracellulaire secondaire à l'insuffisance cardiaque globale associant hypervolémie et œdèmes.

Augmentation localisée du volume interstitiel

Une augmentation localisée du volume interstitiel n'est pas accompagnée d'une variation significative du volume plasmatique.

Une augmentation localisée de la perméabilité du capillaire aux protéines permet le passage des protéines des vaisseaux vers l'interstitium. L'égalisation des concentrations d'albumine plasmatique et interstitielle locale entraîne un passage d'eau vers le tissu interstitiel et la formation d'œdèmes localisés. L'augmentation de la perméabilité capillaire est une manifestation constante du processus inflammatoire.

Une obstruction lymphatique localisée peut être responsable d'œdèmes. En effet, l'absence de drainage du liquide interstitiel par la lymphe et l'augmentation de la concentration en protéines du secteur interstitiel qui en résulte entraînent la formation d'œdèmes.

Une obstruction veineuse localisée augmente la pression hydrostatique capillaire en amont et donc le passage d'eau et de substances dissoutes dans le secteur interstitiel, avec apparition d'œdèmes.

Mouvements d'eau et de substances dissoutes entre cellules et compartiment extracellulaire

À l'état stable, les débits nets d'eau et de solutés à travers la membrane cellulaire sont nuls. Des transferts nets d'eau et/ou de solutés sont cependant observés lors d'états transitoires.

Transferts d'eau

Les transferts nets d'eau entre les deux secteurs dépendent le plus souvent des variations de l'osmolalité efficace extracellulaire. L'osmolalité, exprimée par kilogramme d'eau plasmatique, déterminée par cryoscopie est normalement de 290 mosmol/kg. L'osmolalité efficace extracellulaire correspond à cette valeur diminuée de l'osmolalité liée à l'urée et au glucose qui diffusent librement dans les cellules. Chez le sujet normal, cette correction est peu importante, 10 mosmol/kg, et l'osmolalité efficace est donc de 280 mosmol/kg d'eau. Cette *osmolalité efficace* est due aux sels de sodium. Aussi, peut-on dire approximativement que pour une concentration plasmatique de sodium donnée, l'osmolalité efficace extracellulaire est deux fois la concentration en sodium:

soit pour 140 mmol/l de sodium: $(140 \times 2) = 280$ mosmol/kg d'eau.

D'autre part, l'osmolalité plasmatique est aussi égale à l'osmolalité intracellulaire à l'état stable (absence de mouvements nets d'eau). L'osmolalité intracellulaire est essentiellement liée à la présence des sels de potassium.

On peut écrire plus généralement que:

Osmolalité plasmatique = (solutés extracellulaires + solutés intracellulaires) / eau totale

ou:

En combinant les équations 1 et 2 , on obtient:

On conçoit facilement que des variations du contenu extracellulaire en sodium ou de l'eau totale entraîne des variations de la natrémie (Fig. 6.9). Le rôle des variations du contenu cellulaire en potassium comme facteur de variations de la natrémie est plus difficile à imaginer, car indirect. Par exemple, la perte de potassium provenant du liquide extracellulaire (par diarrhée) est responsable d'une hypokaliémie qui entraîne elle-même une sortie de potassium des cellules. Les principaux anions intracellulaires (protéinate et phosphate organiques) traversent difficilement la membrane cellulaire. Aussi, en cas de déplétion très sévère en potassium, la sortie de potassium des cellules est-elle compensée par une entrée de cations du liquide extracellulaire dans les cellules, principalement Na^+ pour maintenir le volume cellulaire. Ainsi, l'entrée de sodium dans la cellule est-elle responsable d'une hyponatrémie.

Lors d'un apport isotonique de NaCl par exemple par voie intraveineuse (solution de NaCl à 0,15 mmol/l), il n'y a pas de variation de l'osmolalité efficace extracellulaire et il ne se produit donc aucun mouvement d'eau entre les deux compartiments.

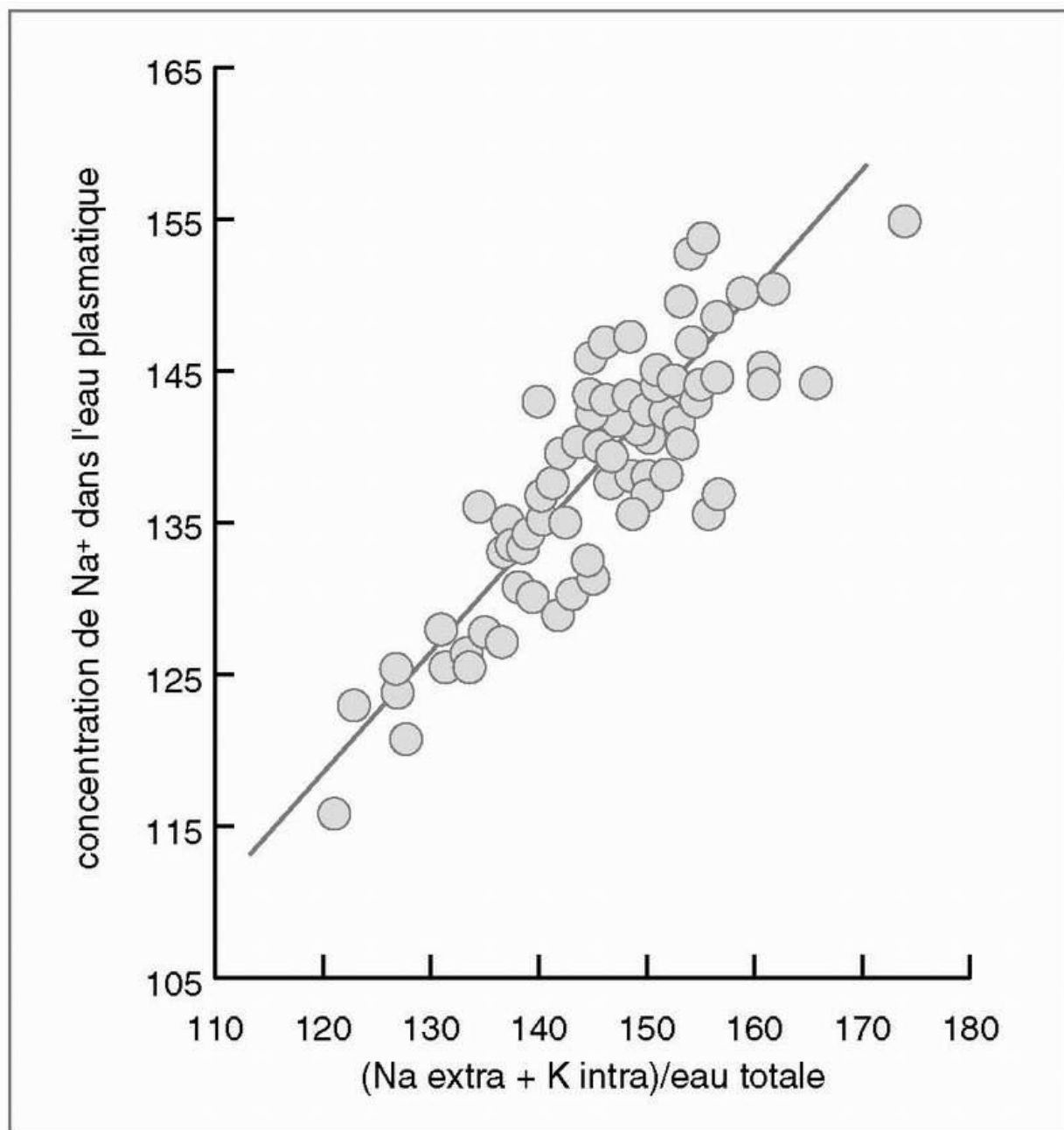


Figure 6.9 Relation entre la concentration de sodium dans l'eau plasmatique et le rapport de la somme des contenus en sodium extracellulaire plus potassium intracellulaire, sur l'eau totale corporelle.

Dans le cas habituel d'apport de sodium et d'eau non isotonique, du fait de l'absence de mouvements nets de sodium à travers la membrane cellulaire, les variations de l'osmolalité efficace extracellulaire sont responsables de mouvements nets d'eau transitoires, mais l'intervention appropriée de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), et/ou de la soif, permet de maintenir l'osmolalité et la concentration de sodium plasmatique dans les limites des valeurs normales. En revanche, en pathologie, en cas d'anomalie de la sécrétion d'ADH ou de la réponse rénale à l'ADH et/ou de troubles de la soif, on observe des variations importantes de l'osmolalité et de la concentration de sodium plasmatique.

Dans les situations de variation aiguë de concentration en sodium extracellulaire, le raisonnement est le suivant:

- la variation de la concentration de sodium extracellulaire entraîne une variation de l'osmolalité efficace proportionnée ($\times 2$);
- l'état transitoire est caractérisé par des mouvements d'eau rapides du compartiment extracellulaire vers les cellules si la perturbation est une diminution de l'osmolalité efficace extracellulaire, et du compartiment cellulaire vers le compartiment extracellulaire si la perturbation initiale est une augmentation de l'osmolalité efficace extracellulaire;
- le nouvel état stationnaire est caractérisé par une égalité des osmolalités extra- et intracellulaires;
- lorsque l'on constate, à l'état stationnaire, une hypoosmolalité efficace plasmatique, elle correspond nécessairement à une augmentation du volume d'eau cellulaire et inversement, car le contenu osmotique cellulaire (quantité totale d'osmoles) est à peu près constant.

La notion selon laquelle le contenu osmotique cellulaire est maintenu constant lors de perturbations initialement extracellulaires de l'osmolalité n'est cependant vraie que lors des variations aiguës de l'osmolalité plasmatique. En revanche, dans les variations lentes, le contenu osmotique cellulaire varie, ce qui limite la variation du volume cellulaire. Par exemple, en cas de rétention d'eau progressive par le rein, créant une hyponatrémie, l'augmentation du volume cellulaire est limitée par une sortie de sels de potassium et de substances organiques (encore appelées osmolytes) de la cellule (Fig. 6.10). On conçoit l'importance de ce phénomène pour les cellules cérébrales, dans la mesure où la boîte crânienne est inextensible. Ces faits expliquent que les hyponatrémies chroniques soient bien tolérées contrairement aux hyponatrémies aiguës qui s'accompagnent de signes de souffrance cérébrale.

Une hypernatrémie aiguë est accompagnée d'une déshydratation intracellulaire (Fig. 6.11). Là aussi, l'hypernatrémie aiguë est mal tolérée du fait de la déshydratation des cellules cérébrales, alors que l'hypernatrémie chronique est relativement bien tolérée du fait d'une accumulation progressive d'osmolytes dans les cellules permettant de limiter la diminution du volume des cellules cérébrales.

De manière générale, la *concentration de sodium par litre de plasma est un reflet de l'osmolalité efficace*, sauf dans deux circonstances:

1. présence d'une hyperprotidémie et/ou d'une hyperlipidémie importantes et/ou présence de macromolécules ne passant pas la barrière capillaire: c'est l'hyponatrémie isotonique. Dans ce cas, la concentration de sodium par litre de plasma (déterminée par photométrie de flamme) est diminuée mais la mesure de la concentration de sodium par kilogramme d'eau plasmatique (électrodes spécifiques), ou la mesure de l'osmolalité par kilogramme d'eau plasmatique, donne des valeurs normales, ce qui témoigne d'une hydratation cellulaire normale. En effet, dans ces situations, la concentration de sodium par litre de plasma est diminuée du fait de la diminution du contenu en eau d'un litre de

plasma, les protéides et/ou les lipides occupant un volume plus important que normalement;

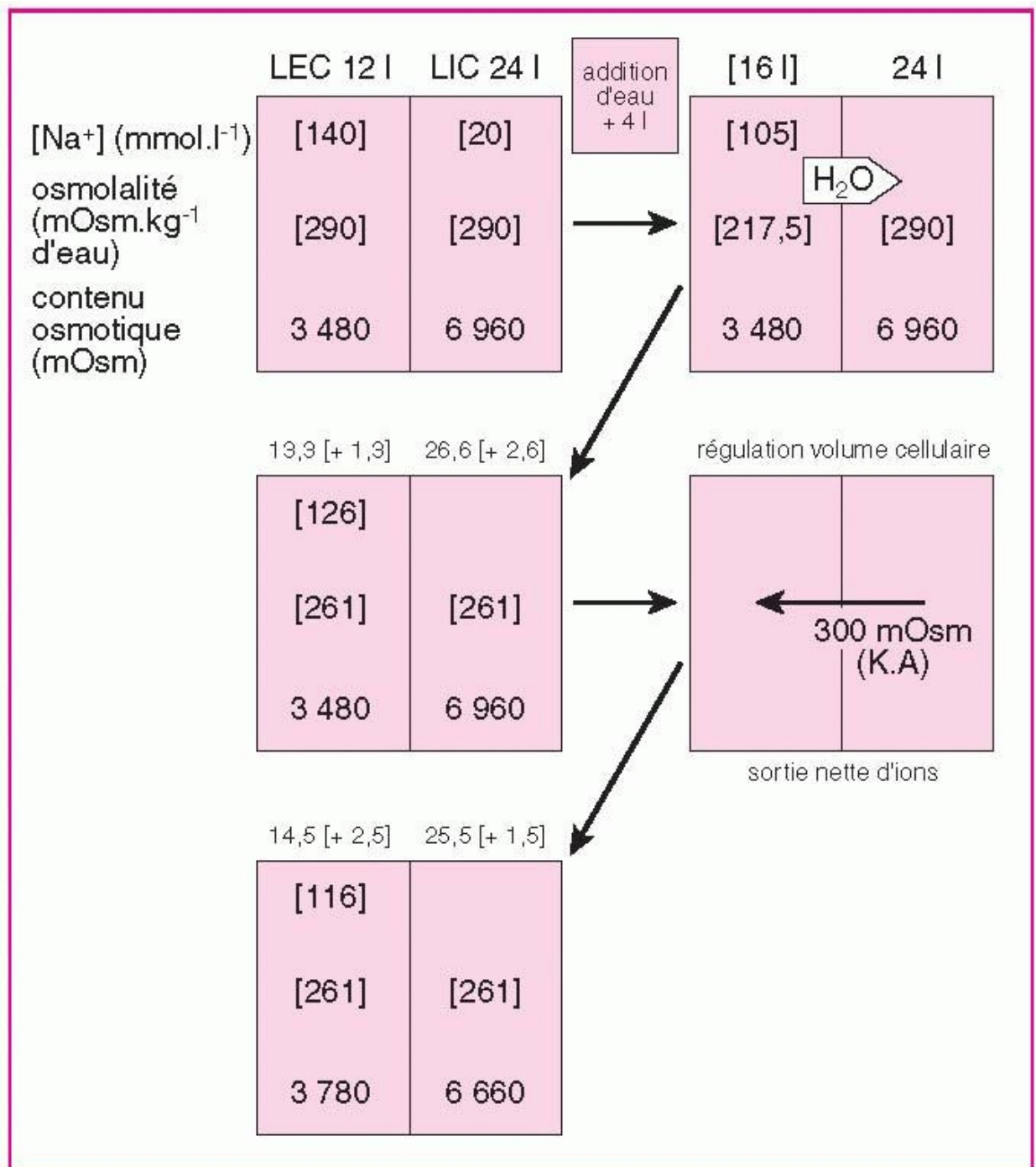


Figure 6.10 Effets d'une charge aqueuse de 4 l chez un patient en insuffisance rénale aiguë anurique. Les modifications de volume par rapport à l'état initial sont indiquées entre parenthèses. LEC, LIC: liquides extra- et intracellulaires.

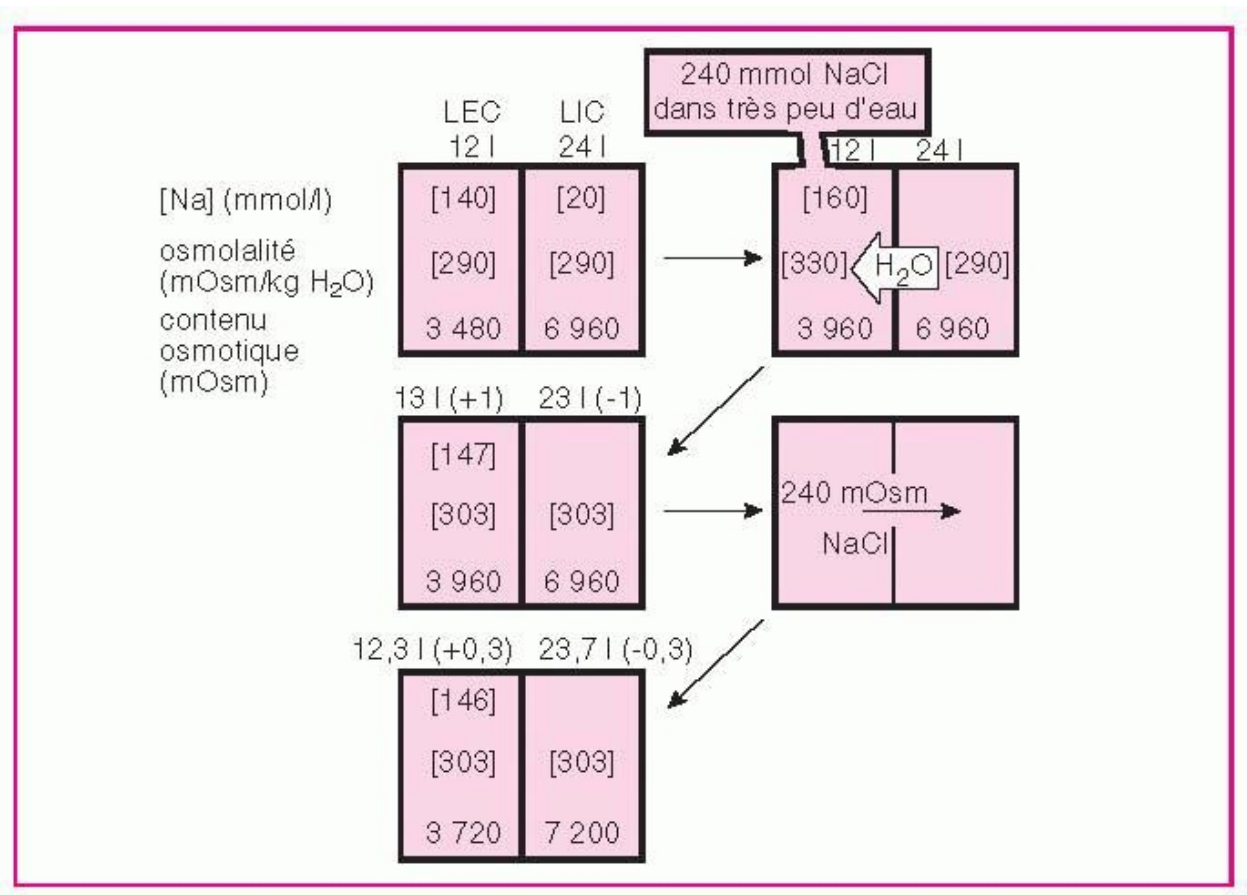


Figure 6.11 Effets d'une addition de NaCl hypertonique chez un patient en insuffisance rénale aiguë anurique. Les modifications de volume par rapport à l'état initial sont indiquées entre parenthèses. LEC, LIC: liquides extra- et intracellulaires.

2. présence d'une quantité notable de substances osmotiquement actives autres que le sodium: substances exogènes, tel le mannitol, ou endogènes, tel le glucose; c'est l'hyponatrémie hypertonique. La pénétration des molécules de glucose dans les cellules dépend de processus membranaires (transporteurs) ou intracellulaires (phosphorylation). Elle est assurée par l'insuline. Lors d'un défaut de sécrétion d'insuline (diabète de type 1), le glucose pénètre mal dans les cellules, le glucose extracellulaire s'élève de manière importante et devient osmotiquement actif. Dans ces conditions, la concentration de sodium par litre de plasma est diminuée car l'hyperglycémie est responsable d'un transfert d'eau des cellules vers le compartiment extracellulaire. L'osmolalité mesurée est élevée, reflétant une déshydratation cellulaire malgré la présence d'une hyponatrémie (Fig. 6.12).

Transferts de potassium

Les transferts nets de potassium entre les deux compartiments peuvent être observés aussi bien chez le sujet normal qu'en pathologie. De nombreux facteurs sont responsables des mouvements nets transitoires de potassium à travers la membrane cellulaire (Fig. 6.13). Les principaux sont les suivants:

- *insuline*: l'augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas entraîne une

hypokaliémie secondaire à l'entrée de potassium dans les cellules. Il faut noter que la perfusion intraveineuse de potassium stimule la sécrétion d'insuline;

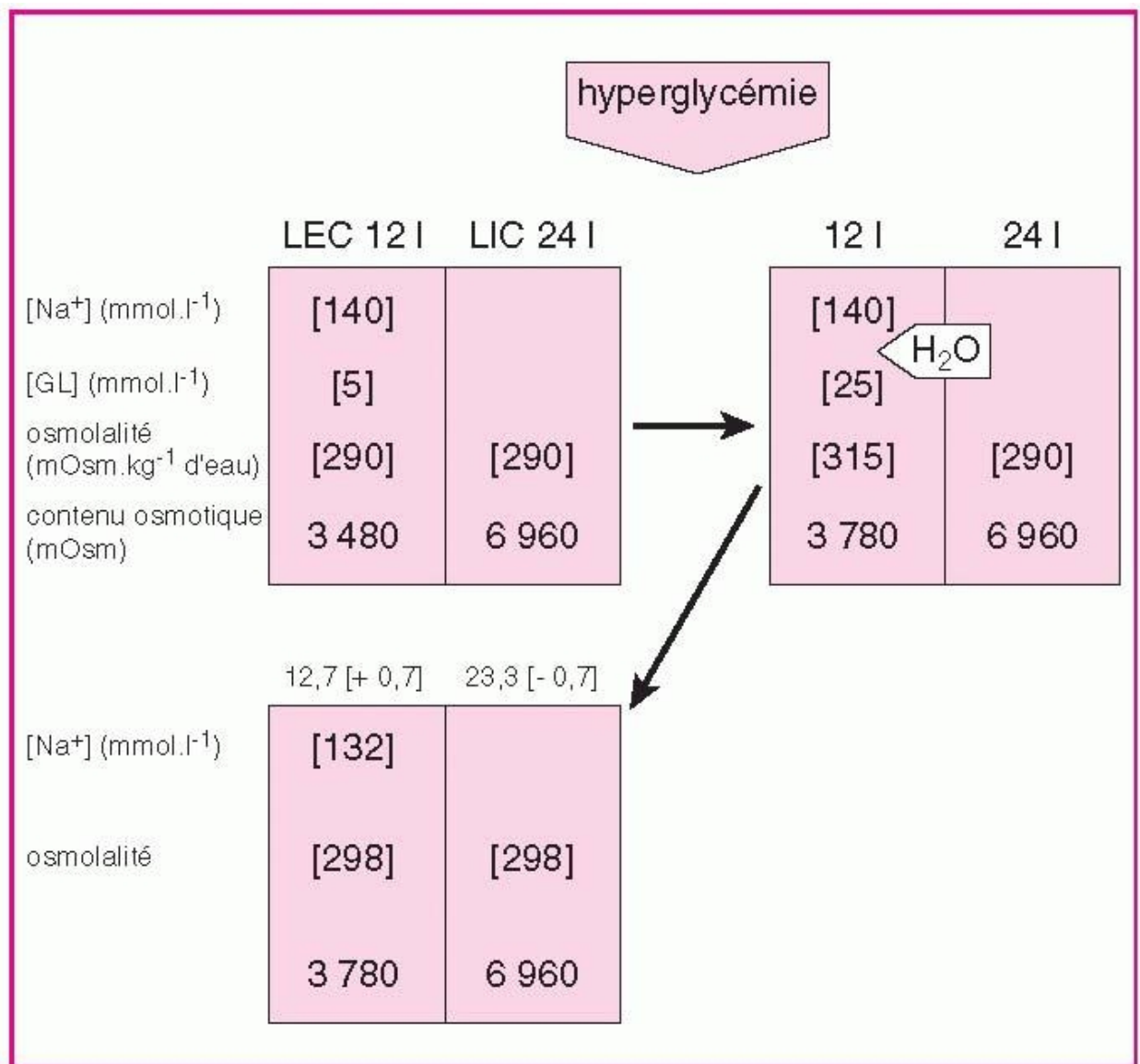


Figure 6.12 Effets d'une hyperglycémie brutale chez un patient diabétique en insuffisance rénale aiguë anurique. Les modifications de volume par rapport à l'état initial sont indiquées entre parenthèses. LEC, LIC: liquides extra- et intracellulaires.

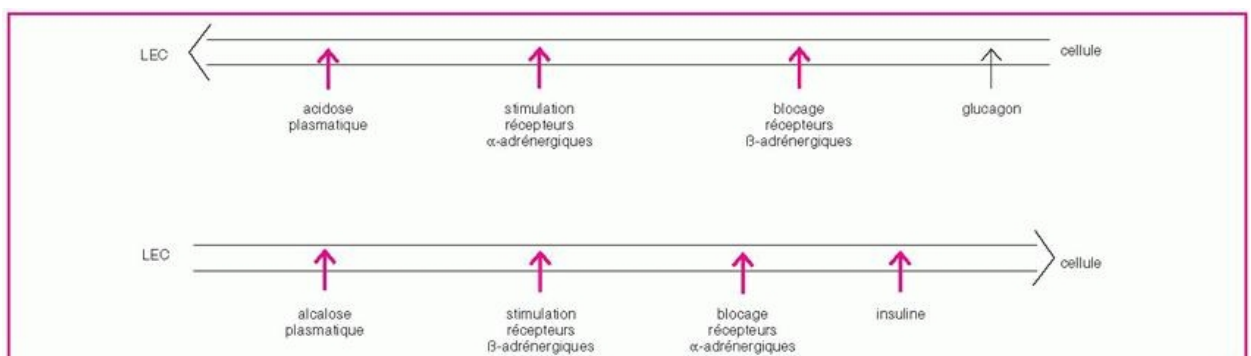


Figure 6.13 Principaux facteurs responsables de transferts nets de K^+ à travers la membrane cellulaire.

- *catécholamines*: la perfusion intraveineuse de catécholamines a un effet diphasique avec élévation immédiate et transitoire de la concentration du potassium plasmatique, en une à trois minutes, suivie d'une diminution lente d'une durée de 1 à 3 h de celle-ci. L'effet initial est une activité α -adrénergique qui est bloquée par les α -bloquants, type phénoxybenzamine. L'effet secondaire est une activité β_2 -adrénergique bloquée par le propranolol, reproduite par l'isoprénaline. Il faut noter que la perfusion intraveineuse de potassium stimule la sécrétion de catécholamines;
- *état acidobasique*: en pathologie, une variation de l'état acidobasique plasmatique est responsable de transferts importants de potassium entre les cellules et le liquide extracellulaire. Une alcalose entraîne une hypokaliémie par entrée de potassium dans les cellules, et une acidose a l'effet inverse.

Chez le sujet normal, il existe des transferts importants de potassium après les repas. En effet, un repas qui apporte 25 mmol/l de potassium, quantité égale à près de la moitié du contenu en potassium du liquide extracellulaire, ne s'accompagne que d'une élévation modérée du potassium plasmatique, inférieure à 1 mmol/l. Cet amortissement remarquable provient en partie du fait qu'une fraction importante de la charge en potassium pénétrant dans le liquide extracellulaire est transférée dans les cellules, essentiellement sous l'influence de l'insuline et de l'activité β -adrénergique des catécholamines. En effet, en présence de somatostatine (qui bloque la sécrétion d'insuline) et de β -bloquants, un même apport de potassium est accompagné d'une élévation plus importante et plus prolongée de la kaliémie. Cependant, l'entrée de potassium dans les cellules n'est pas supprimée. Aussi, il est probable que l'élévation de la kaliémie per se permet l'entrée de potassium dans les cellules.

Dans les situations pathologiques, l'administration d'insuline peut entraîner une hypokaliémie qui dure 1 à 3 h. Dans les situations de stress intense, maladies graves aiguës par exemple, l'hypersécrétion de catécholamines peut entraîner une hypokaliémie transitoire, de quelques heures. Une acidose peut entraîner une hyperkaliémie et une alcalose une hypokaliémie. L'intoxication par la digitaline peut, en inhibant la Na^+-K^+ ATPase, être responsable d'une hyperkaliémie. Toutes ces variations de la kaliémie sont observées en situations aiguës et ne sont accompagnées d'aucune variation du contenu en potassium de l'organisme.

Mouvements d'ions H^+

Le pH du liquide extracellulaire, estimé d'après le pH plasmatique, est régulé à une valeur très proche de 7,40 (7,38-7,42). Le pH des cellules peut varier d'un tissu à l'autre; sa valeur, un peu plus basse, se situe autour de 7 et reste constante pour un tissu considéré. De part et d'autre de la membrane cellulaire, les valeurs de pH correspondent à une concentration d'ions H^+ de 40 nmol/l pour le liquide extracellulaire et de 100 nmol/l pour le liquide intracellulaire. La différence de potentiel électrique est d'environ 80 mV (potentiel intracellulaire négatif). La résultante des différences de concentration et de potentiel

électrique (différence de potentiel électrochimique) est responsable d'une entrée nette passive d'ions H^+ dans la cellule. En situation normale (présence du système tampon HCO_3^-/CO_2 dans le milieu extracellulaire), une sortie passive de HCO_3^- de la cellule, qui génère un ion H^+ , est l'équivalent d'une entrée nette d' H^+ . Tous ces facteurs ont pour conséquence une acidification cellulaire. Le maintien d'un pH cellulaire constant implique donc une *expulsion active d'ions H^+* hors de la cellule. Cette expulsion d'ions H^+ est couplée à l'entrée de sodium par un échange $Na^+:H^+$, isoforme ubiquitaire NHE1, l'énergie libérée par l'entrée passive de sodium permettant l'expulsion active de l'ion H^+ . C'est la pompe Na^+-K^+ ATPase qui, en expulsant le sodium hors de la cellule, maintient une concentration très faible dans la cellule et permet l'entrée passive de sodium et donc la sortie d' H^+ .

Systèmes tampons

Il existe des systèmes tampons dans le milieu extracellulaire et dans le milieu intracellulaire. Ceux-ci permettent d'atténuer les variations du pH qui résultent de l'addition d'ions H^+ ou OH^- . Ils sont constitués d'un *acide conjugué* donneur d'ions H^+ et d'une *base conjuguée* acceptrice d'ions H^+ . Le rapport entre la concentration de la forme base conjuguée et celle de la forme acide conjuguée est déterminé en fonction de la constante de dissociation (exprimée en pK') et de la concentration d' H^+ (exprimée en pH), par l'équation d'Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK' + \log (\text{base conjuguée}/\text{acide conjugué})$$

Dans le compartiment extracellulaire, les systèmes tampons sont constitués essentiellement par l'ensemble bicarbonate-acide carbonique (HCO_3^-/H_2CO_3), et très accessoirement par les phosphates et les protéines plasmatiques (Tab. 6.4). Dans le compartiment cellulaire, les systèmes tampons sont représentés essentiellement par l'hémoglobine dans les hématies, et par les phosphates et les protéines dans les autres cellules (Tab. 6.4). Enfin, dans l'os, il existe un système tampon constitué par le carbonate de calcium et le bicarbonate. La plupart des systèmes tampons sont des *systèmes fermés* dont la masse (base + acide conjugués) est fixe, puisque la variation dans un sens de la concentration d'une composante entraîne la variation dans l'autre sens de la concentration de l'autre composante. Dans ces systèmes fermés, le pouvoir tampon est maximal quand le pH est égal au pK du système (Fig. 6.14). Le système tampon bicarbonate/acide carbonique ou bicarbonate/ CO_2 est au contraire un *système ouvert* dont la masse est variable. Les concentrations en CO_2 dissous et en acide carbonique sont contrôlées par la ventilation alvéolaire. La concentration de bicarbonate plasmatique est contrôlée par le rein qui peut générer ou excréter des bicarbonates. Le pouvoir tampon est directement fonction de la concentration de HCO_3^- et est égal à $2,3 \times [HCO_3^-]$ en mmol/l/unité pH (Fig. 6.14).

Tissu	Système tampon	Pouvoir tampon mmol H^+ /l par unité pH
-------	----------------	---

Liquide extracellulaire	$\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3^*$	55
	phosphates inorganiques	0,5
	protéines	7
Liquide cellulaire	$\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$	18
	phosphates organiques et protéines	60
Hématies	hémoglobine	30
Tissu osseux	carbonate de calcium	non déterminé

* : système tampon ouvert.

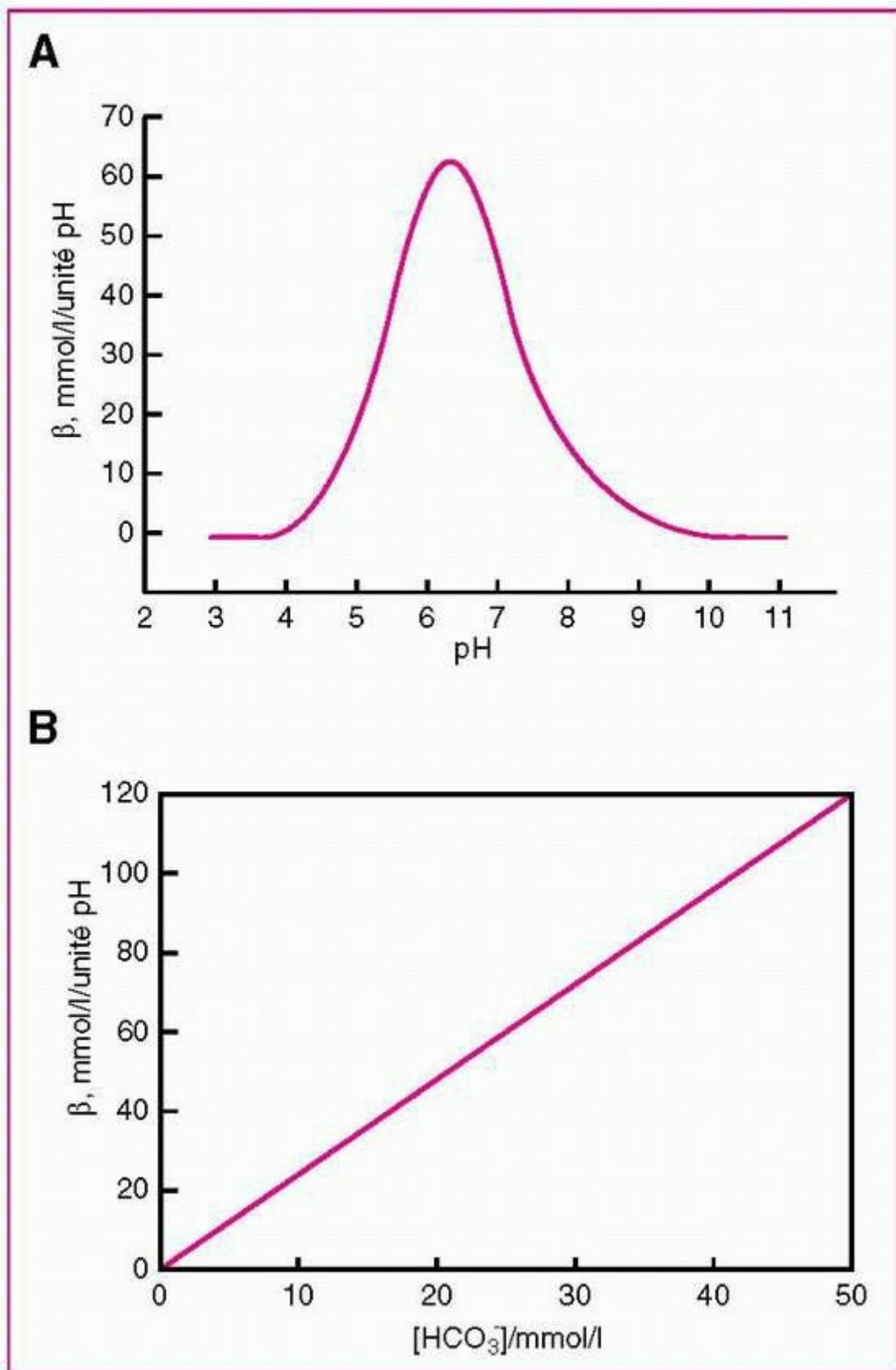


Figure 6.14 Pouvoirs tampon (β) d'un système tampon fermé dont le pK est 7 (A) et du système tampon ouvert HCO_3^-/CO_2 (B).

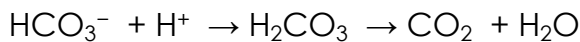
Situations physiologiques

L'organisme est soumis normalement à deux perturbations acides résultant du métabolisme (Fig. 6.15):

- le métabolisme cellulaire oxydatif produit quotidiennement environ 15 000 mmol/l de CO_2 qui devraient entraîner une formation équivalente d'acide carbonique (ou acide volatil) et donc une production d'ions H^+ correspondante.



Mais le poumon, par l'intermédiaire de la ventilation alvéolaire, élimine le CO_2 en quantité égale à celle produite et évite donc l'accumulation d'ions H^+ :



Le poumon maintient donc un bilan nul de CO_2 ;

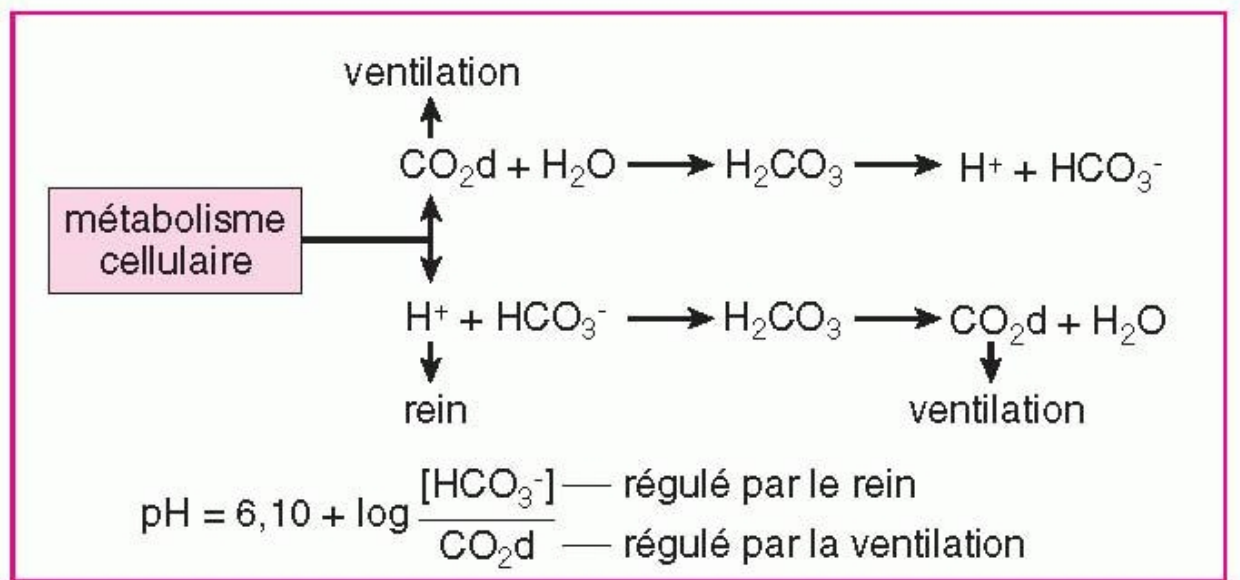


Figure 6.15 Perturbations de la neutralité du milieu intérieur. CO_2d : CO_2 dissous.

acidose métabolique aiguë répartition d'une charge acide	systèmes tampons	compartiments	alcalose métabolique aiguë répartition d'une charge acide	systèmes tampons	compartiments
36 %	$\text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{H}^+$ $\text{Na}^+ \leftrightarrow \text{H}^+$	osseux	2 %	$\text{Cl}^- \leftrightarrow \text{HCO}_3^-$	cellulaire et osseux
15 %	$\text{K}^+ \leftrightarrow \text{H}^+$		26 %	$\text{H}^+ \leftrightarrow \text{Na}^+$	
6 %	$\text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{Cl}^-$	cellulaire	4 %	$\text{lactate} \leftrightarrow \text{HCO}_3^-$	
42 %	$\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{CO}_2$	extracellulaire	67 %	aucun	extracellulaire
1 %	protéines		1 %	$\text{HPr} \leftrightarrow \text{Pr} + \text{H}^+$	

Figure 6.16 Mécanismes de tamponnement extra- et intracellulaire lors d'une

charge métabolique acide ou alcaline.

- le métabolisme cellulaire hépatique de certains acides aminés (sulfurés et cationiques) est responsable d'une production nette d'acides *non volatils*, ou *acides fixes* (c'est-à-dire autres que l'acide carbonique) représentant 60 à 80 mmol d'ions H^+ par 24 h (environ 1 mmol/kg de poids corporel) chez le sujet normal. L'excrétion de ces ions H^+ étant assurée lentement par le rein, le rôle des systèmes tampons et de la ventilation est de limiter les variations aiguës de pH.

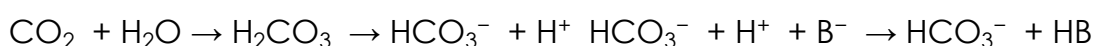
Chez le sujet normal, la concentration plasmatique de CO_2 dissous est maintenue à 1,2 mmol/l ($PCO_2 = 40$ mmHg) et celle de HCO_3^- à 24 mmol/l, ce qui correspond à un pH plasmatique de 7,40 [$7,40 = 6,1 + \log (HCO_3^-)/(CO_2 \text{ dissous})$].

Situations pathologiques

Lors d'une charge métabolique acide réalisée par administration de 9,5 mmol/kg d'ions H^+ /kg chez un chien néphrectomisé, la concentration plasmatique de bicarbonate passe de 25 à 7 mmol/l. Les volumes extracellulaires étant connus et le système tampon constitué par les protéines plasmatiques et les phosphates extracellulaires étant négligeable, le calcul montre que 40% seulement de la charge a été tamponnée dans le secteur extracellulaire par le seul système bicarbonate/acide carbonique. Le reste de la charge acide, soit 60%, a été tamponnée par le secteur cellulaire et l'os. Le rôle respectif de chacun des secteurs, osseux, cellulaire et extracellulaire, est montré sur la figure 6.16 .

Lors d'une charge alcaline par administration de bicarbonate chez un animal néphrectomisé, 30% seulement de la charge est répartie dans les cellules et 70% reste dans le secteur extracellulaire (Fig. 6.16).

Lors d'une diminution de la capacité pulmonaire d'élimination du CO_2 par hypoventilation alvéolaire, la concentration de CO_2 dissous, et donc d'acide carbonique, augmente dans les liquides extra- et intracellulaires. Cela correspond à une charge en ions H^+ . Les ions H^+ ne peuvent être tamponnés que dans le secteur cellulaire et osseux, le rôle des tampons protéiques plasmatiques et des phosphates extracellulaires étant négligeable. L'inhalation d'un gaz riche en CO_2 ($FICO_2$ à 20%) chez un animal néphrectomisé fait passer la PCO_2 artérielle de 40 à 140 mmHg et les bicarbonates plasmatiques de 25 à 35 mmol/l. Cette élévation des bicarbonates provient pour 3% du tamponnement des ions H^+ par les protéines et les phosphates plasmatiques et pour 97% du tamponnement par les cellules (Fig. 6.17). En effet, le tamponnement d'un ion H^+ dans la cellule est accompagné de la production d'un ion HCO_3^- .



(B^-/HB est le système tampon considéré).

C'est le passage d'une partie des bicarbonates des cellules vers le

compartiment extracellulaire qui permet d'assurer dans cette circonstance une régulation, quoi-qu'imparfaite, du pH sanguin. L'élévation des bicarbonates plasmatiques provient pour 29% des hématies et pour 68% des cellules des tissus mous et de l'os.

Rôle de la ventilation

La ventilation joue un rôle très important dans la correction à court terme des effets des perturbations métaboliques. Elle intervient sur le système tampon $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$. En effet, dans ce système, la respiration tient sous sa dépendance la composante H_2CO_3 en modulant l'élimination pulmonaire du CO_2 , la concentration de H_2CO_3 variant dans le même sens que la PCO_2 .

Ainsi, lors d'une charge métabolique acide, la ventilation permet d'amplifier de manière considérable l'efficacité du système tampon $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ (Tab. 6.5). Dans un système tampon fermé contenant 24 mmol/l d' HCO_3^- et 1,2 mmol/l de CO_2 dissous, l'addition de 10 mmol/l d'HCl diminuerait de 10 mmol/l la concentration de bicarbonate et augmenterait de 10 mmol/l la concentration de CO_2 dissous. Selon l'équation d'Henderson-Hasselbalch, le pH sanguin devrait passer de 7,4 à 6,2. Grâce au caractère ouvert du système $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ dans l'organisme, le CO_2 formé en excès est éliminé par la ventilation alvéolaire, ce qui maintient la concentration du CO_2 dissous à 1,2 mmol/l. Dans ce cas, le pH plasmatique ne diminue que jusqu'à 7,10. Comme en outre l'acidose stimule la ventilation alvéolaire, la concentration de CO_2 devient inférieure à 1,2 mmol/l (0,83 mmol/l), ce qui entraîne une réduction supplémentaire d' H_2CO_3 et réduit encore la variation du pH sanguin (pH = 7,33).

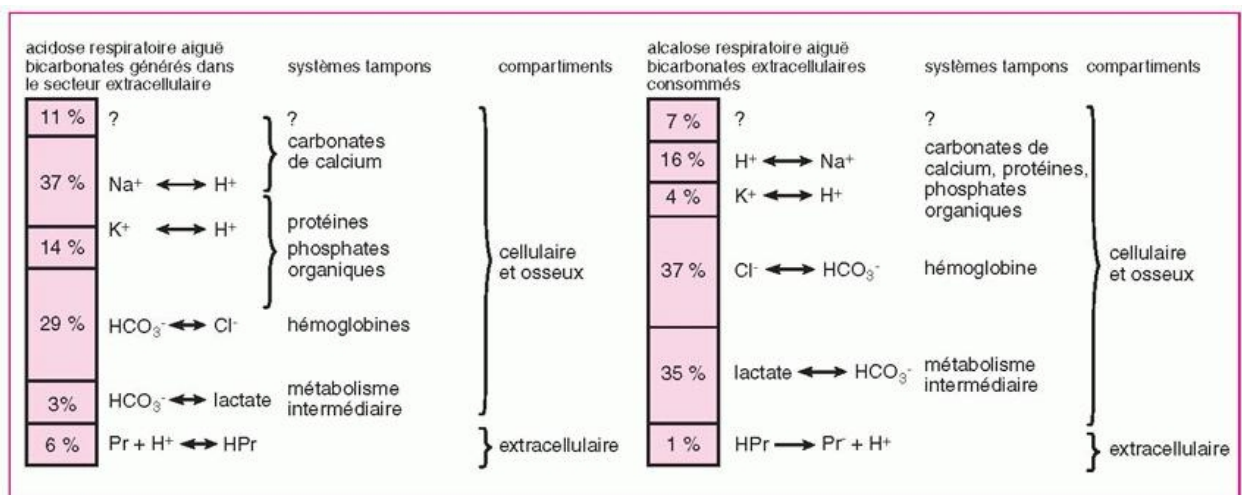


Figure 6.17 Mécanismes de tamponnement extra- et intracellulaire lors d'une acidose ou d'une alcalose respiratoire aiguë.

La finalité de tous ces ajustements est de maintenir le pH plasmatique le plus proche possible de la normale.

Acidose métabolique exemple $[\text{HCO}_3^-]$ plasmatique = 14 mmol/l

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{14}{11,2} = 6,2$$

- Système tampon ouvert: excès de CO_2 , éliminé par les poumons

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{14}{1,2^*} = 7,17$$

- Hyperventilation

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{14}{0,83^{**}} = 7,33$$

*: CO_2 dissous $\leftrightarrow \text{PaCO}_2 = 1,2/0,03 = 40$ mmHg.

** : CO_2 dissous $\leftrightarrow \text{PaCO}_2 = 0,83/0,03 = 27,5$ mmHg

Le rein exerce quatre fonctions principales. Il maintient constante la composition du milieu intérieur, assure l'excrétion des produits du métabolisme cellulaire, participe à la régulation de la pression artérielle et produit deux hormones essentielles au métabolisme de l'os et à l'érythropoïèse.

Chez un sujet normal, l'eau totale représente 60% du poids corporel. L'eau est répartie en deux secteurs extra- et intracellulaire. Le secteur extracellulaire comprend lui-même deux secteurs principaux: interstitiel et plasmatique, séparés par l'endothélium capillaire. Les concentrations en électrolytes dans le plasma et dans le liquide interstitiel sont peu différentes. Le sodium est le cation prévalent alors que le chlore est l'anion prévalent. La composition intracellulaire en électrolytes est variable d'un tissu à l'autre: le potassium et la magnésium sont les cations prévalents, les phosphates et les protéines sont les anions prévalents.

L'analyse du milieu extracellulaire est aisée, car il est facilement accessible (prélèvement de sang dans une veine superficielle), et sa composition relativement homogène; en revanche, le milieu intracellulaire a une composition très variable d'un tissu à l'autre. Le volume d'eau contenu dans un compartiment peut être mesuré par dilution d'un indicateur qui ne pénètre que dans ce compartiment.

Les mouvements d'eau et de substances dissoutes entre plasma et secteur interstitiel dépendent de la différence des pressions colloïdo-osmotiques et hydrostatiques.

Ces deux différences de pressions ont normalement une action d'amplitude égale mais de sens opposé.

La perméabilité capillaire et le drainage lymphatique du secteur interstitiel sont deux autres facteurs conditionnant ces mouvements. L'augmentation du volume interstitiel aboutit à la formation d'œdèmes interstitiels. Ceux-ci peuvent être dus à une augmentation de la pression hydrostatique dans le sang, une diminution de la pression colloïdo-osmotique plasmatique, une diminution du drainage lymphatique ou une augmentation de la pression colloïdo-osmotique interstitielle par augmentation de la perméabilité capillaire aux protéines.

Les transferts d'eau entre compartiments extra- et intracellulaire s'effectuent sous l'action de différences de pression osmotique. L'eau se déplace du compartiment où la pression est basse vers celui où elle est élevée jusqu'à ce que l'équilibre soit rétabli. Le contenu osmolaire intracellulaire total reste à peu près constant dans les situations aiguës. Un transfert d'osmoles apparaît dans les situations d'installation plus lente, ce qui permet de limiter les variations de volume cellulaire. L'osmolalité efficace, 280 mosmol/kg d'eau, exclut le glucose et l'urée, elle est égale à deux fois la concentration de sodium plasmatique.

Les échanges de potassium entre compartiments extra- ou intracellulaire sont modulés par l'insuline qui facilite la pénétration du K^+ dans la cellule après les repas. Par leurs effets β_2 -adrénergiques, les catécholamines ont la même action. Le potassium intracellulaire peut être échangé contre des ions H^+ . Une charge acide entraîne une hyperkaliémie. À l'inverse, l'alcalose s'accompagne d'une hypokaliémie.

Les ions H^+ entrent passivement dans la cellule. La cellule fait sortir activement les ions H^+ (contre-transport $Na^+:H^+$). En cas de variations de la quantité d'ions H^+ ou OH^- contenus dans l'organisme, les variations de pH sont amorties par les systèmes tampons intracellulaires (hémoglobine, protéines, phosphates, carbonate de calcium-bicarbonate) et extracellulaires (acide carbonique-bicarbonate essentiellement). Les sources d'ions H^+ physiologiques sont constituées par des acides métaboliques non volatils qui ne peuvent être éliminés que par le rein (60-80 mmol/24 h). L'acide carbonique est normalement dissocié en CO_2 , éliminé par le poumon, et en H_2O . Les valeurs du pH artériel et intracellulaire sont toutes deux régulées, leurs valeurs normales étant respectivement 7,40 et 7,0.

Retour au début

DÉBIT SANGUIN RÉNAL ET DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE

Anatomie fonctionnelle des reins et de l'appareil urinaire

Les reins, au nombre de deux, sont en position rétropéritonéale et latérovertébrale.

Sur la coupe sagittale d'un rein (Fig. 6.18), on distingue deux zones différentes: une zone externe, le cortex, pâle et une zone interne, la médulla (medulla), plus foncée, divisée en masses coniques constituant les pyramides de Malpighi

dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet pénètre dans la médulla interne pour faire saillie dans les voies urinaires (petits calices). La médulla peut être divisée en une zone externe, ou médulla externe, et une zone interne, ou médulla interne, prolongée par la papille.

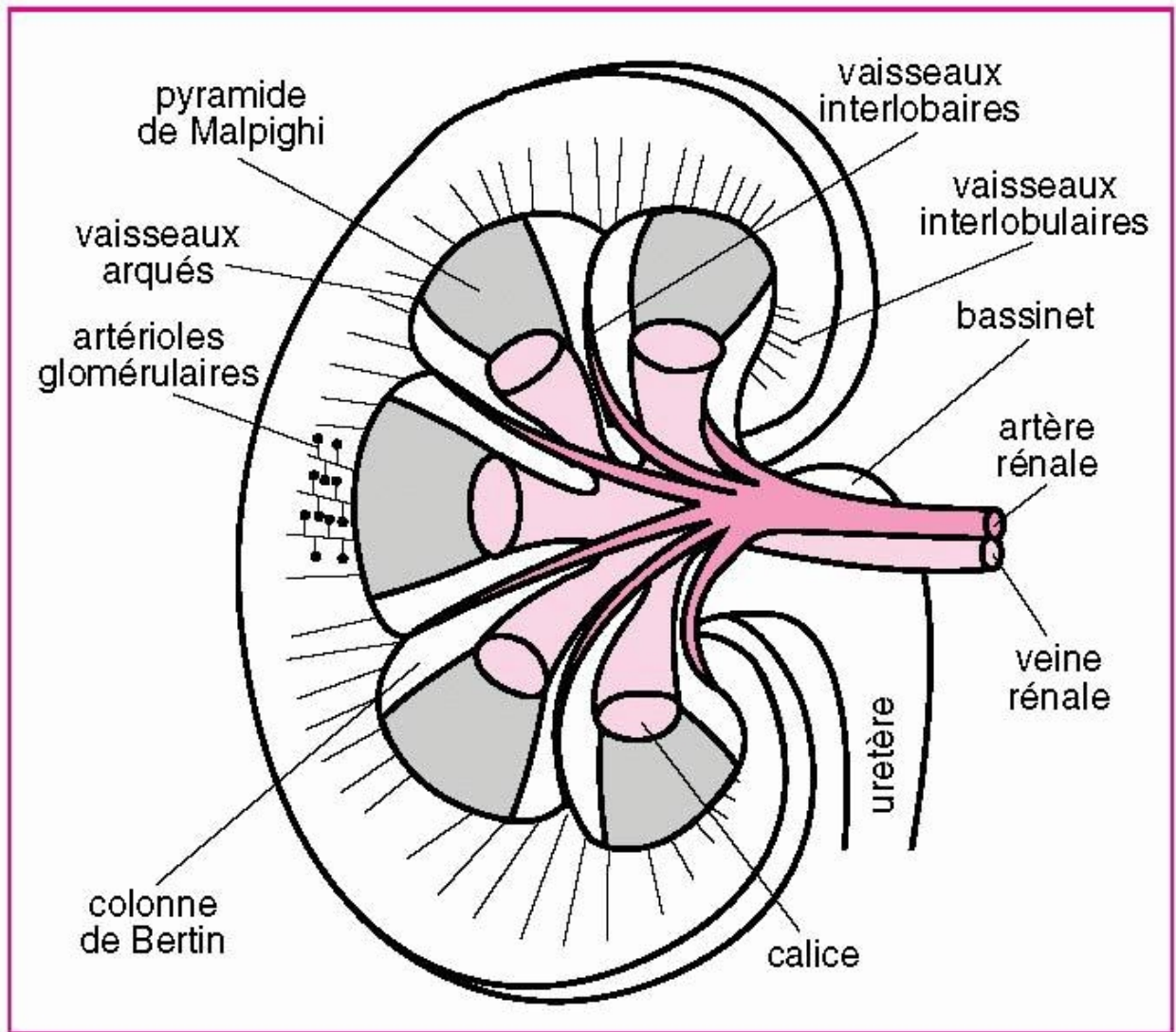


Figure 6.18

Vaisseaux rénaux (Fig. 6.18)

L'artère rénale principale et ses branches pénètrent dans le rein par le hile. Ces branches se divisent en artères segmentaires, puis en artères interlobaires qui pénètrent dans la médulla entre les pyramides de Malpighi, perpendiculairement à la surface du rein, jusqu'à la jonction corticomédullaire. À ce niveau, naissent les artères arquées qui cheminent parallèlement à la surface, entre le cortex et la médulla. Les artères arquées se divisent en artères interlobulaires qui cheminent dans le cortex vers la surface du rein et forment à leur tour, perpendiculairement, les artérioles afférentes qui vont pénétrer dans les glomérules. Les veines suivent un trajet approximativement inverse de celui des artères.

Voies urinaires (Fig. 6.18)

Les voies urinaires reçoivent l'urine définitive qui a été formée dans le néphron. La partie terminale des néphrons, ou canaux collecteurs, se termine dans les calices qui constituent la première partie des voies urinaires. Ces calices confluent dans le bassinnet qui occupe une position à la fois intra- et extrarénale. Ce bassinnet donne progressivement suite à l'uretère. Les voies urinaires sortent du rein par le hile. Les uretères descendent des deux côtés en position latérovertébrale et rétropéritonéale pour se terminer dans la vessie. À la vessie fait suite l'urètre qui permet d'éliminer l'urine définitive à l'extérieur.

Il faut noter que ces voies urinaires, aussi bien intra-qu'extrarénales, sont des conduits permettant d'évacuer, sans la modifier, l'urine formée dans les néphrons.

Néphron

Le néphron est l'unité structurofonctionnelle des reins. Chaque rein contient environ 1 200 000 néphrons chez l'homme. Ceux-ci élaborent l'urine à partir du plasma pour l'évacuer dans les voies urinaires.

Glomérule (Fig. 6.19)

Le glomérule constitue la partie initiale du néphron. Tous les glomérules sont situés dans le cortex du rein. L'artériole afférente se divise en un réseau capillaire glomérulaire dense, enroulé autour d'une tige mésangiale. Ce réseau capillaire, qui conflue pour donner l'artériole efférente qui sort du glomérule, est contenu dans la capsule de Bowman du glomérule qui s'ouvre dans la lumière du tubule proximal. Le glomérule est le siège de la formation de l'urine primitive qui est un ultrafiltrat du plasma. La membrane glomérulaire qui sépare le plasma contenu dans le capillaire glomérulaire de l'*urine primitive* contenue dans la capsule de Bowman est constituée de trois couches (Fig. 6.19):

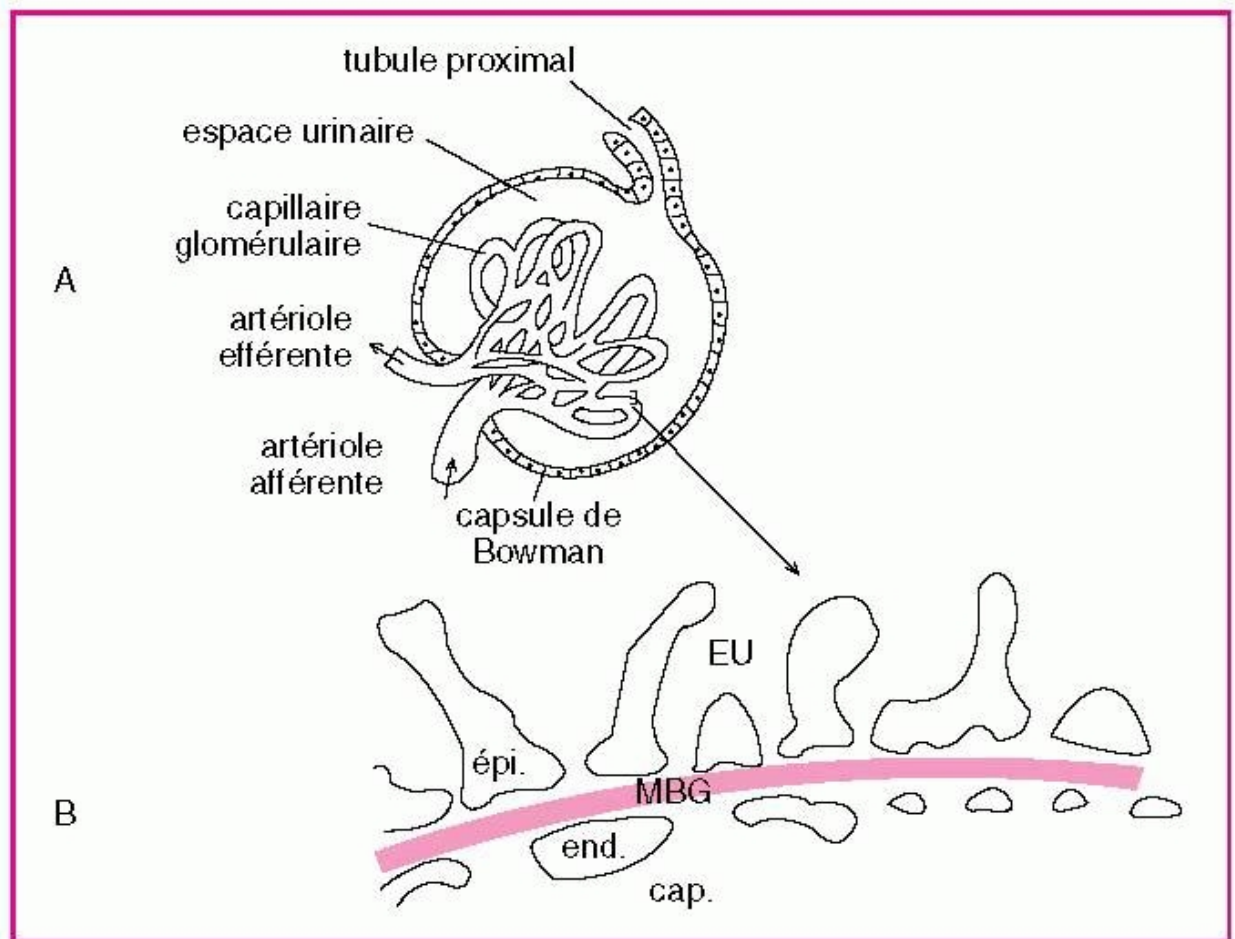


Figure 6.19 A. anatomie du glomérule; B. coupe histologique de la membrane glomérulaire; end: endothélium capillaire; MBG: membrane basale glomérulaire; épi: cellules épithéliales; EU: espace urinaire; cap: capillaire.

- la propre paroi du capillaire glomérulaire, tapissée de cellules endothéliales, perforée d'une quantité considérable de petits orifices ou pores;
- la membrane basale proprement dite, composée essentiellement d'un squelette collagène de glycoprotéines;
- une couche de cellules épithéliales, ou podocytes, munies de multiples prolongements cytoplasmiques, les pédicelles, qui viennent prendre appui sur la membrane basale des anses capillaires. Il faut noter que la tige mésangiale autour de laquelle s'entourent les capillaires et les cellules épithéliales avec leurs prolongements podocytaires jouent un rôle majeur dans le maintien de la structure normale du glomérule.

Tubule (Fig. 6.20)

Il fait suite au glomérule et est tapissé d'une seule couche de cellules épithéliales s'appuyant sur une membrane basale du côté péritubulaire. Chaque tubule comprend d'abord le tubule proximal, fait d'une partie contournée qui chemine parallèlement à la surface du rein et d'une partie droite qui pénètre vers la profondeur, perpendiculairement à la surface du rein; ensuite, l'anse de Henle qui comprend une branche descendante fine qui

pénètre plus ou moins dans la médullaire et une branche ascendante fine, puis large, qui remonte vers le cortex; ensuite, la macula densa, qui est l'extrémité de la branche ascendante cheminant entre les artérioles du glomérule; enfin, le tubule distal faisant suite à l'anse de Henle, qui comprend le tube contourné distal, avec plusieurs circonvolutions qui cheminent parallèlement à la surface du rein, le tubule connecteur et le tubule collecteur initial. Plusieurs tubules distaux vont confluer dans un canal collecteur cortical, toujours situé dans le cortex du rein. Au canal collecteur cortical fait suite le canal collecteur médullaire. Les canaux collecteurs médullaires vont progressivement confluer au cours de leur trajet dans la médullaire pour aboutir à de larges canaux collecteurs qui cheminent dans les pyramides du rein et déversent l'urine définitive dans les calices.

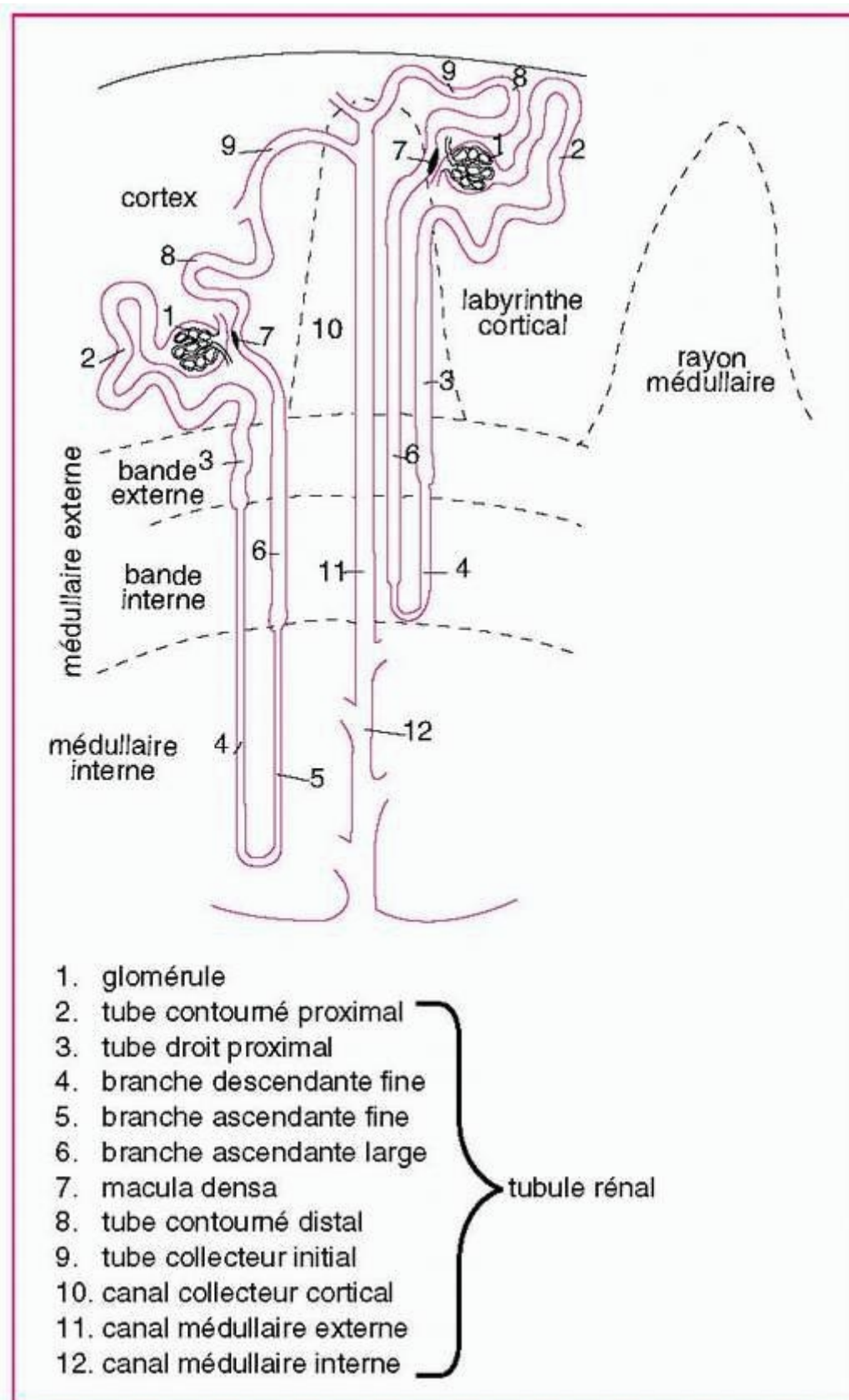


Figure 6.20 Répartition et segmentation des deux types de néphrons: superficiel ou cortical à hanse de Henle courte; profond ou juxtamédullaire à anse de Henle longue.

Le tubule est le lieu d'élaboration progressif de l'*urine définitive*. Des substances filtrées par le glomérule sont *réabsorbées*, c'est-à-dire qu'elles passent de la lumière tubulaire dans le capillaire péri-tubulaire. Il s'agit essentiellement de substances organiques ou inorganiques que l'organisme doit conserver. D'autres substances sont filtrées puis *sécrétées*, c'est-à-dire passent du capillaire péri-tubulaire dans la lumière tubulaire. Il s'agit de produits de dégradation du métabolisme et de substances étrangères dont l'organisme doit se débarrasser. Enfin, quelques substances sont uniquement filtrées et ne sont ni sécrétées ni réabsorbées par le tubule. L'urine élaborée par tous les néphrons va, lorsqu'elle se déverse dans les calices, constituer l'urine définitive. L'*excrétion* d'une substance, c'est-à-dire son élimination dans l'urine définitive par les voies urinaires est la résultante, à des degrés divers, des processus de filtration, de réabsorption et de sécrétion.

Néphrons corticaux superficiels et moyens, et néphrons juxtamédullaires ou profonds

Il existe deux types de néphrons (Fig. 6.20). Les néphrons corticaux superficiels et moyens représentent 80% des néphrons. Leur glomérule est situé dans la partie superficielle ou moyenne du cortex. L'anse de Henle de ces glomérules est relativement courte. La branche descendante est constituée de la pars recta et d'une portion courte de branche fine descendante qui se termine à la jonction médullaire externe-médullaire interne. La branche ascendante est constituée uniquement d'une branche large.

Les néphrons juxtamédullaires, ou profonds, ont des glomérules qui sont situés dans la partie profonde du cortex, près de la jonction corticomédullaire. L'anse de Henle de ces glomérules est en général très longue et descend profondément dans la médulla, jusqu'à la papille. La branche fine descendante traverse successivement la médulla externe puis la médulla interne jusqu'à la papille. La branche ascendante comprend une partie fine, située dans la médulla interne, suivie par la branche large, située dans la médulla externe.

Vascularisation des tubules (Fig. 6.21)

La vascularisation des tubules naît de l'artériole efférente sortant du glomérulaire (Fig. 6.21). Pour les néphrons superficiels, c'est un réseau capillaire cheminant autour des structures tubulaires (réseau capillaire péri-tubulaire). Pour les néphrons juxtamédullaires, la vascularisation tubulaire est particulière.

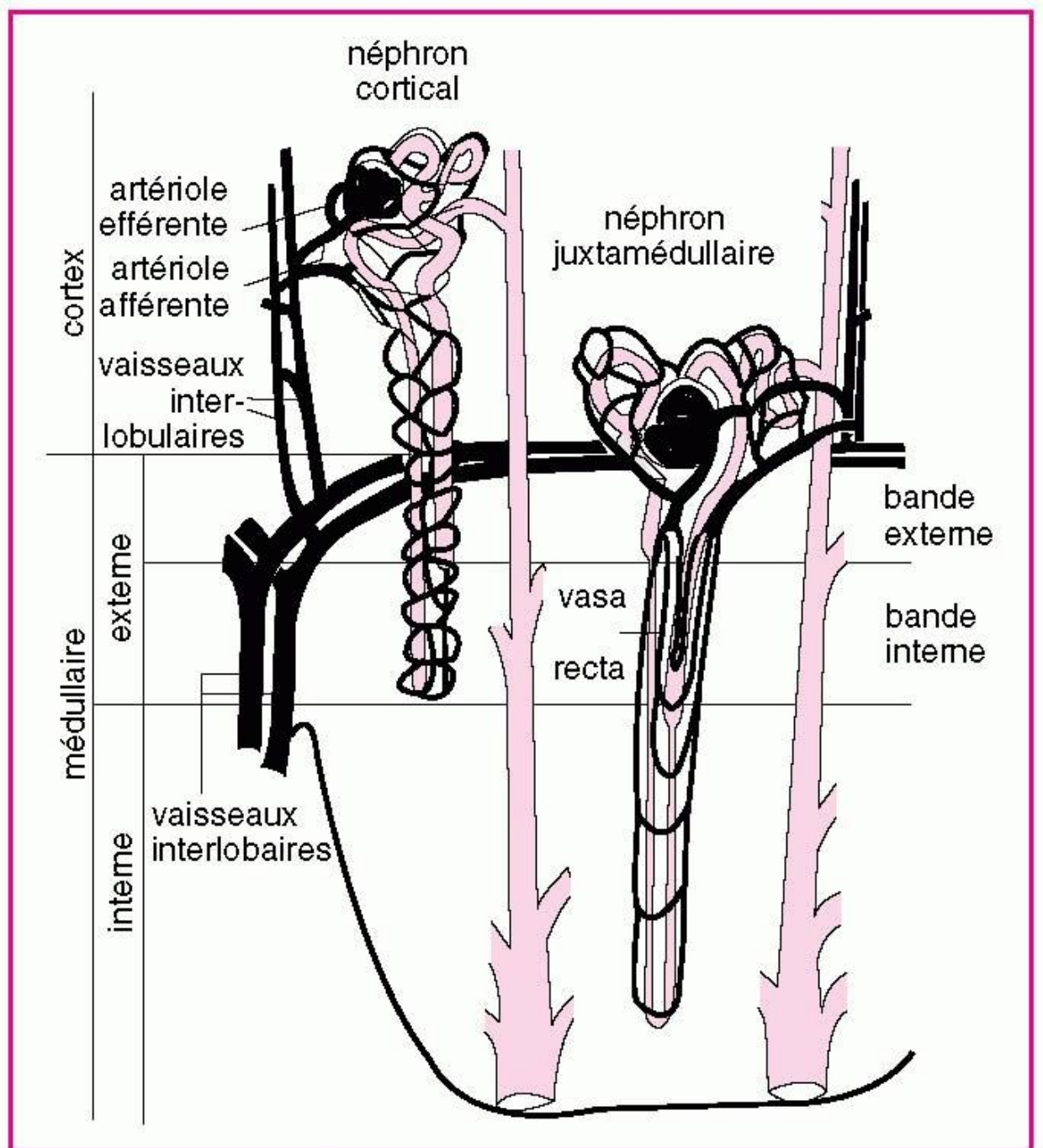


Figure 6.21 Vascularisation des néphrons corticaux et juxtamédullaires.

En effet, l'artériole efférente du glomérule donne naissance à des vaisseaux droits (vasa recta) d'abord descendants, cheminant parallèlement aux branches descendantes de l'anse de Henle, jusqu'à la papille, puis ascendants, cheminant de la médulla vers le cortex, parallèlement aux branches ascendantes de l'anse de Henle. Cette organisation des capillaires, en épingle à cheveux comme les anses de Henle, joue un rôle considérable dans le maintien du gradient de concentration corticopapillaire.

Par ailleurs, le débit sanguin n'est pas uniforme dans les différentes régions du rein. Dans le cortex, la vascularisation n'est pas uniforme. Dans les labyrinthes corticaux contenant les tubules contournés proximaux et distaux (Fig. 6.20), la

vascularisation venant des artérioles efférentes est riche, avec un réseau capillaire péritubulaire dense. Dans les rayons médullaires, situés dans le cortex (Fig. 6.20), qui contiennent les segments droits, pars recta, branches larges ascendantes corticales, la vascularisation est en réseau capillaire mais beaucoup plus pauvre, venant des artérioles efférentes des glomérules du cortex moyen et cheminant parallèlement aux structures tubulaires droites. Dans la médullaire externe et interne, où il n'existe que des segments tubulaires droits des néphrons, il n'existe que des vaisseaux droits d'abord descendants, cheminant parallèlement aux branches descendantes de Henle jusqu'à la papille, puis ascendants, remontant vers le cortex parallèlement aux branches ascendantes de Henle. Ainsi, on peut distinguer les régions des labyrinthes du cortex, avec une riche vascularisation et un débit sanguin très important (90% du débit sanguin rénal), et les rayons médullaires du cortex et la médullaire externe et interne, où la vascularisation est beaucoup plus pauvre (10% du débit sanguin rénal), régions d'hypoxie relative.

Appareil juxtaglomérulaire (Fig. 6.22)

La branche large de l'anse de Henle qui passe dans le cortex chemine entre les artérioles du glomérule, en contact avec le glomérule. L'appareil juxtaglomérulaire est constitué de l'artériole afférente, qui contient des cellules granulaires particulières qui sécrètent la rénine, l'artériole efférente, le tissu interstitiel et la macula densa qui est constituée par les cellules de l'extrémité de la branche ascendante large de l'anse de Henle.

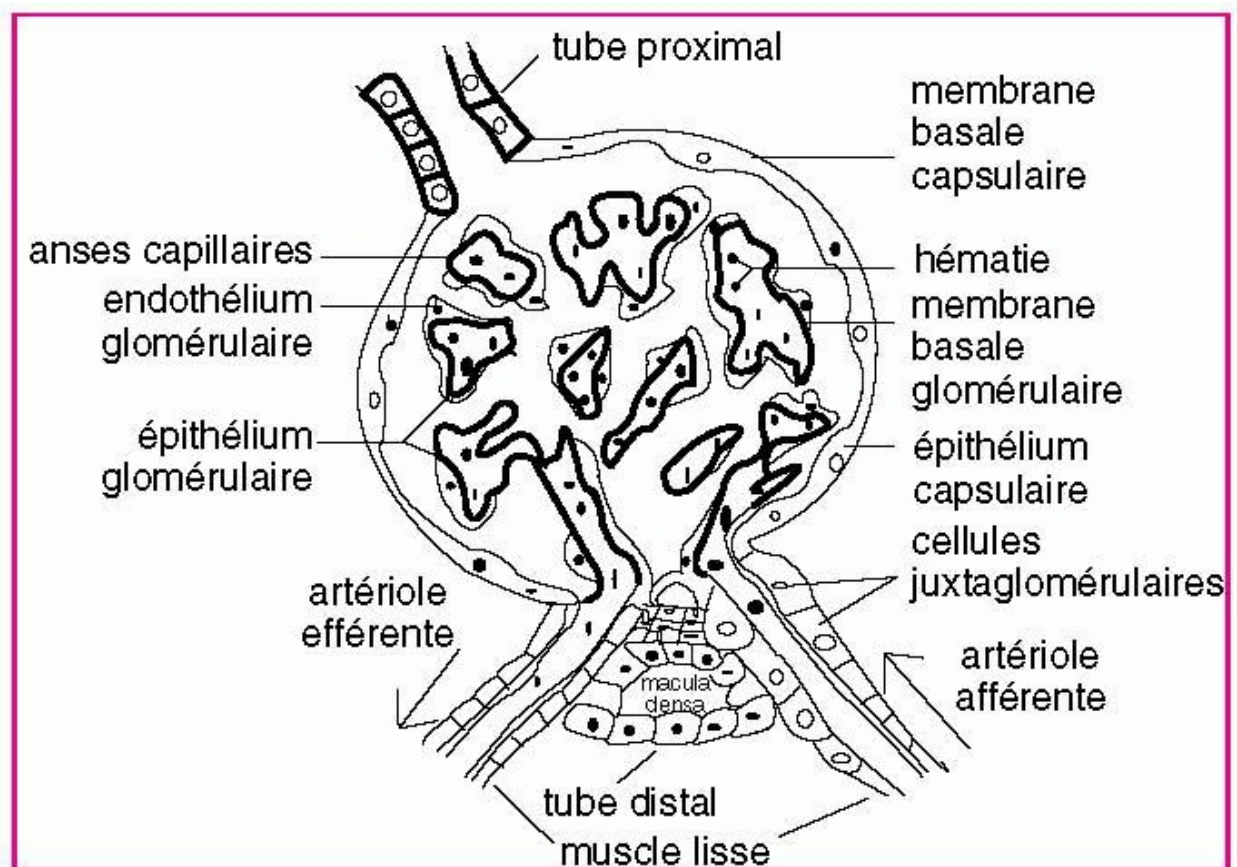


Figure 6.22 Appareil juxtaglomérulaire.

Méthodes d'investigation en physiologie rénale

Méthodes à l'échelon du rein entier

Ce sont les seules méthodes utilisables chez l'Homme. La fonction du rein est étudiée en comparant la quantité filtrée d'une substance à celle qui est excrétée dans le même temps. On peut en déduire la fonction tubulaire globale vis-à-vis de la substance: réabsorption ou sécrétion nette.

Méthodes à l'échelon du néphron

Ces méthodes ne sont applicables qu'à l'animal. La technique des microponctions tubulaires consiste à prélever des échantillons soit de filtrat glomérulaire, soit de fluide tubulaire, ce qui permet d'analyser les transports subis par une substance dans différentes portions du néphron. Les portions accessibles à la microponction sont: pour les néphrons superficiels, le tubule contourné proximal et le tube distal qui cheminent sous la capsule et, pour les néphrons profonds, la pointe de l'anse de Henle qui pénètre dans la papille. Pour tous les néphrons, les canaux collecteurs larges sont accessibles par microcathétérisation ou par microponction de la papille.

De plus, chaque portion de néphron superficiel ou profond peut être disséquée et perfusée *in vitro*, ce qui permet d'analyser la physiologie de toutes les portions du néphron, y compris celles qui ne sont pas accessibles à la microponction. Enfin, il est possible d'isoler les cellules de différentes portions du néphron, et les membranes soit lumineales, soit basolatérales, ce qui permet d'étudier les mécanismes de transport soit à travers la membrane apicale, c'est-à-dire entre l'urine et la cellule, soit à travers la membrane basale, c'est-à-dire entre le sang et la cellule.

Les débits de substances transportées sont exprimés en mmol/min ou $\mu\text{mol/min}$. Lorsque la substance est transportée par un fluide, urine ou sang, le débit massique (mmol/min) est le produit du débit de fluide (l/min) par la concentration de cette substance (mmol/l).

L'utilisation de substances inhibant spécifiquement un mode de transport ionique permet d'analyser les modalités de transport des électrolytes le long du tubule rénal. Par exemple, le furosémide et l'amiloride inhibent spécifiquement certains transports ioniques transmembranaires (voir plus loin).

Les conformations anatomique et histologique des reins conditionnent leurs fonctions. L'élément unitaire de la fonction rénale est le néphron qui comporte une partie qui filtre le plasma, le glomérule, auquel fait suite le tubule, où peuvent avoir lieu des échanges de substances. La réabsorption nette d'une substance filtrée permet de la conserver dans l'organisme. À l'inverse, la sécrétion d'une substance ajoutée à sa filtration favorise son élimination. L'ultrafiltrat de plasma formé dans le glomérule constitue l'urine primitive.

Les méthodes d'investigation de la fonction rénale permettent de savoir si une substance filtrée est globalement sécrétée ou réabsorbée. Chez l'animal, différentes techniques permettent de localiser exactement les sites de transport.

Vascularisation rénale. Débit sanguin rénal

Le débit sanguin rénal est important, comparé aux autres débits sanguins régionaux de l'organisme. Il représente 20% du débit cardiaque, soit environ 1 000 ml/min pour les deux reins. Pour un hémocrite de 40%, le débit plasmatique rénal est donc de 600 ml/min.

Le rôle du débit sanguin rénal n'est pas seulement d'apporter l'oxygène nécessaire au métabolisme du tissu rénal, qui ne consomme que 10 à 15% de l'oxygène qui lui arrive. Le débit sanguin rénal n'est d'ailleurs pas contrôlé par les besoins métaboliques, à la différence d'autres organes. Le débit sanguin rénal et ses résistances participent modérément à la régulation de la pression artérielle systémique au repos. Le rôle majeur de la vasomotricité rénale semble être de protéger la *filtration glomérulaire* quelles que soient les variations hémodynamiques nécessaires à la régulation de la pression artérielle systémique.

La vascularisation du rein est une vascularisation terminale, sans anastomose entre les différentes artères segmentaires, de sorte que l'obstruction aiguë d'un vaisseau entraîne l'ischémie du territoire correspondant. La vascularisation se répartit entre 99% environ pour le cortex et la médulla externe et 1% pour la médulla interne.

Résistances et pressions dans la vascularisation rénale

La vascularisation rénale se caractérise par deux systèmes capillaires, glomérulaire et péri-tubulaire disposés en série. Les résistances vasculaires ajustables sont situées sur les *artérioles afférente et efférente* du glomérule. La pression moyenne de perfusion rénale, égale à la pression artérielle moyenne, est d'environ 100 mmHg. Une première chute de pression se produit dans l'artériole afférente, ce qui amène la pression dans le capillaire glomérulaire à environ 45 mmHg (Fig. 6.23). Cette pression capillaire élevée, particulière au glomérule, est nécessaire au processus de filtration glomérulaire. Une deuxième chute de pression se fait dans l'artériole efférente. La pression dans le capillaire péri-tubulaire est d'environ 15 mmHg. Cette basse pression favorise la réabsorption des substances de la lumière tubulaire vers le capillaire. La microcirculation du capillaire médullaire est également à basse pression.

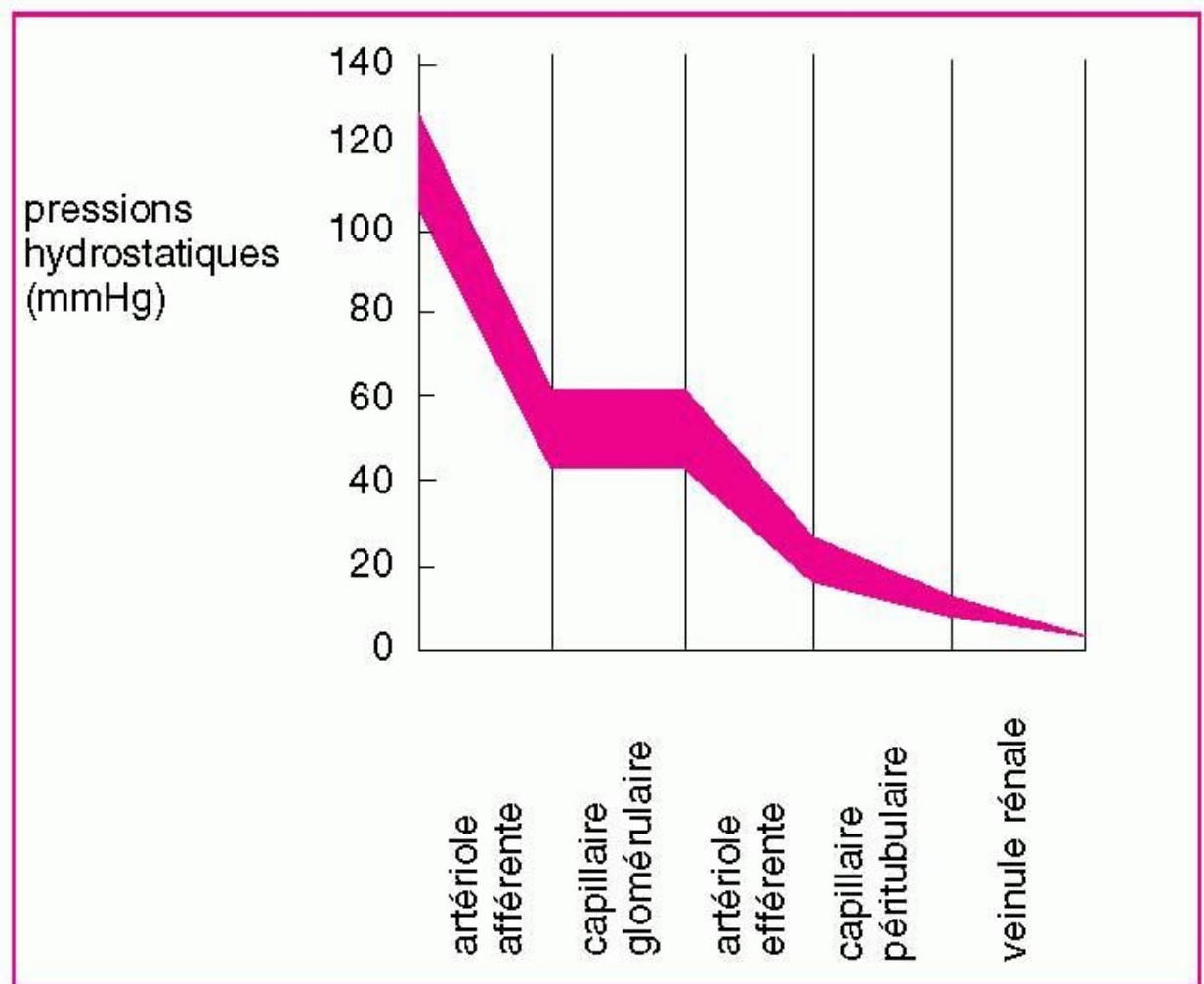


Figure 6.23 Pressions hydrostatiques vasculaires rénales.

Déterminants immédiats du débit sanguin rénal

À l'état stable, le débit sanguin rénal dépend de la pression de perfusion et des résistances artériolaires rénales ($\text{pression} = \text{débit sanguin} \times \text{résistances artériolaires}$). Les résistances artériolaires rénales jouent un rôle majeur dans le contrôle du débit sanguin rénal. La pression de perfusion ou pression artérielle systémique n'est pas un déterminant majeur du débit sanguin rénal dans les situations habituelles. En effet, les résistances artérielles rénales sont soumises à une *autorégulation* qui permet au débit sanguin rénal de ne pas subir de modification lors de variations de la pression artérielle moyenne de perfusion allant de 80 à 160 mmHg, pression et résistances variant en sens inverse. En revanche, au-dessous de 80 mmHg, le débit sanguin rénal diminue proportionnellement à la pression artérielle.

Filtration glomérulaire. Débit de filtration glomérulaire

Un cinquième environ du débit plasmatique rénal traverse la membrane du capillaire glomérulaire pour former le filtrat glomérulaire, ce qui représente une quantité importante, voisine de 120 ml/min, soit 180 l/24 h. La fraction filtrée (rapport du débit de filtration glomérulaire sur le débit plasmatique) est de 20% chez l'homme.

Composition du filtrat glomérulaire ou urine primitive

Le filtrat glomérulaire est un *ultrafiltrat* du plasma, très pauvre en protéines (entre 10 et 20 mg/l pour 60 à 70 g/l dans le plasma). Les substances dissoutes non ionisées comme par exemple l'urée et le glucose, traversent librement le filtre glomérulaire et sont donc en concentrations identiques dans le filtrat glomérulaire et dans l'eau plasmatique. Les substances ionisées, cations et anions, traversent également librement le filtre glomérulaire et leur différence de concentration n'est due qu'à l'équilibre de Gibbs-Donnan. Ainsi, la concentration en anions diffusibles dans le filtrat glomérulaire est un peu plus importante que dans l'eau plasmatique, et inversement pour les cations, mais cette différence est généralement négligeable. Par ailleurs, une substance librement filtrable, car de petite taille, peut devenir plus ou moins ultrafiltrable si elle est liée aux protéines plasmatiques (cas de nombreux médicaments et hormones).

Nature de la barrière glomérulaire aux macromolécules

La nature de la barrière glomérulaire aux macromolécules est maintenant bien connue. Deux facteurs essentiels interviennent, la *taille* de la macromolécule et sa *charge électrique*.

Les substances de poids moléculaire relativement faible, comme l'inuline (et à un moindre degré, les hormones polypeptidiques, la β_2 -microglobuline), traversent parfaitement le filtre glomérulaire et leur concentration dans le filtrat est identique ou voisine à celle dans le plasma. Les chaînes légères d'immunoglobulines dont le poids moléculaire est plus important traversent partiellement le filtre glomérulaire; enfin, les immunoglobulines entières dont le poids moléculaire est considérablement supérieur, ne peuvent pas le traverser (Tab. 6.6).

La charge électrique joue également un rôle important. L'albumine, dont le poids moléculaire est pourtant relativement faible, passe très mal la membrane, car sa charge électrique est négative comme celle de la membrane glomérulaire, ce qui forme une barrière électrostatique.

Le rôle relatif de la taille et de la charge électrique dans le passage d'une macromolécule a été clairement démontré en étudiant le rapport des concentrations, dans le filtrat glomérulaire et dans le plasma, de molécules de dextran de taille et de charge électrique variables (Fig. 6.24). Ainsi, une molécule de dextran ayant une charge fixée passe d'autant moins bien la barrière glomérulaire que sa taille est plus importante. Par ailleurs, pour une taille fixée, la molécule de dextran passe d'autant moins bien la membrane glomérulaire que sa charge est négative. On comprend ainsi que l'albumine, dont le rayon est d'environ 3,6 nm passe très mal la barrière glomérulaire du fait principalement de sa charge électrique négative, comme celle de la membrane glomérulaire.

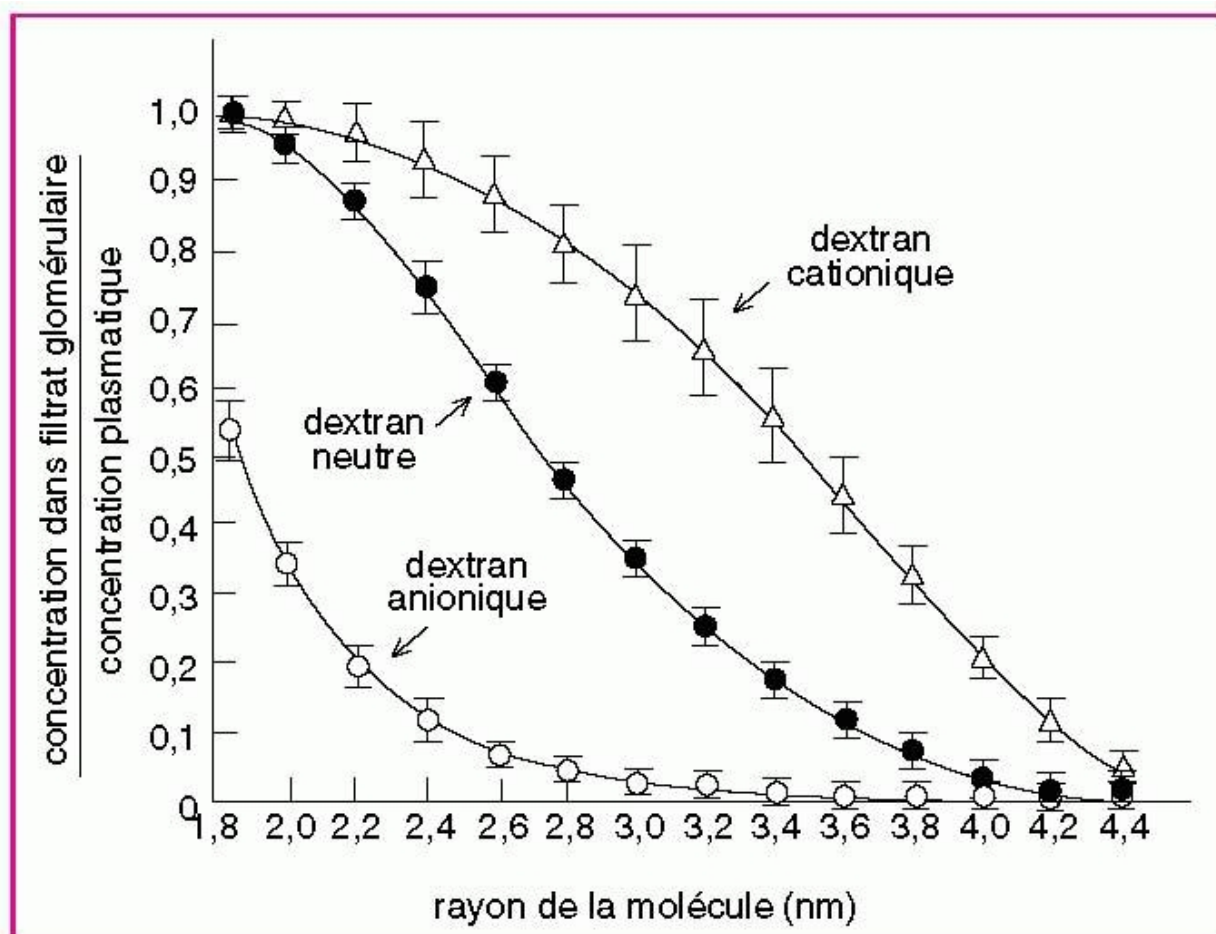


Figure 6.24 Coefficient de filtration dans la molécule de dextran à travers le filtre glomérulaire en fonction de sa taille et de sa charge électrique.

	PM	Concentration filtrat
		Concentration plasma
Inuline	5 000	1
Hormones polypeptidiques	< 10 000	1
β_2 -microglobuline	11 000	0,95
Chaîne légère d'immunoglobuline	42 000	0,09
Albumine	69 000	< 0,01
Globulines	> 70 000	0
Myoglobine	10 000	0,75
Hémoglobine	68 000	0,05

Chez le sujet normal, l'excrétion urinaire des protéines est nulle ou très faible ($< 0,15$ g/24 h). En effet, les protéines présentes dans le filtrat glomérulaire, 10 à 20 mg/l, sont réabsorbées en quasi-totalité par endocytose dans le tubule proximal et sont catabolisées dans les cellules. Les protéines filtrées se lient à une protéine apicale du tubule proximal, la mégaline (600 kDa) et le complexe protéines-mégaline pénètre dans les cellules tubulaires proximales par un mécanisme d'endocytose et les protéines sont détruites dans les lysosomes. La protéinurie physiologique correspond à la présence dans l'urine de traces de protéines plasmatiques qui ont franchi la barrière glomérulaire et qui ont pu échapper à la réabsorption tubulaire, β_2 -microglobuline, chaînes légères d'immunoglobulines, traces d'albumine, auxquelles il faut ajouter la mucoprotéine de Tamm-Horsfall sécrétée dans l'anse de Henle.

Une protéinurie supérieure à 0,15 g/24 h peut être observée dans certaines circonstances, le plus souvent pathologiques:

- en cas de diminution du débit sanguin rénal, l'augmentation du temps de contact de l'albumine avec la paroi du capillaire glomérulaire et l'augmentation de la fraction filtrée qui élève la concentration des protéines dans le capillaire glomérulaire permettent à l'albumine plasmatique de passer la barrière glomérulaire; la protéinurie est alors essentiellement constituée d'albumine et reste inférieure à 2 à 3 g/24 h. Cette situation peut être due à un exercice musculaire violent, à des états fébriles, à des pneumopathies aiguës ou à une insuffisance cardiaque;
- lors d'une augmentation pathologique de la perméabilité de la membrane glomérulaire (glomérulopathie), la protéinurie, composée essentiellement d'albumine, peut être supérieure à 3 g/24 h. L'augmentation du passage de l'albumine à travers le filtrat glomérulaire est expliquée par deux mécanismes: d'une part, une augmentation de la perméabilité proprement dite de la membrane glomérulaire et d'autre part une disparition des charges électriques négatives de cette membrane;
- en cas de diminution de la réabsorption tubulaire des protéines normalement filtrées, la protéinurie reste généralement inférieure à 3 g/24 h, puisque la quantité filtrée de protéines ne dépasse pas 2 à 3 g/24 h. Cette protéinurie est constituée de protéines plasmatiques normalement filtrées comme la β_2 -microglobuline, et de traces d'albumine;
- en cas d'hyperproduction pathologique monoclonale d'immunoglobulines, la protéinurie est composée essentiellement de chaînes légères monoclonales de petite taille qui traversent facilement la barrière glomérulaire; elle peut être supérieure à 3 g/24 h.

Déterminants immédiats de la filtration glomérulaire

La différence de pression hydrostatique, ΔP à travers la paroi du capillaire glomérulaire favorise le processus de filtration glomérulaire. En effet, la pression hydrostatique capillaire (P_c) est de l'ordre de 45 mmHg et diminue très peu (quelques mmHg) depuis le début jusqu'à la fin du capillaire. La pression

hydrostatique dans l'espace urinaire de la capsule de Bowman (P_t) est faible à l'état normal, de l'ordre de 10 mmHg et varie peu. La différence de pression hydrostatique est donc de l'ordre de 35 mmHg (Fig. 6.25).

La différence de *pression colloïdo-osmotique*, $\Delta\Pi$, tend au contraire à retenir l'eau et les solutés dans le capillaire. La pression colloïdo-osmotique plasmatique (Π_c) est de l'ordre de 20 mmHg à l'entrée du capillaire (correspondant à une concentration de protéides de 60 g/l), et la pression colloïdo-osmotique dans le glomérule (Π_t) est négligeable, la barrière glomérulaire étant très peu perméable aux protéines. Le débit d'eau filtrée étant considérable (180 l/24 h), les protéides se concentrent dans le capillaire glomérulaire au fur et à mesure du processus de filtration glomérulaire et $\Delta\Pi$ augmente progressivement (Fig. 6.25). En situation normale (courbe A, Fig. 6.25), $\Delta\Pi$ rejoint ΔP bien avant la fin du capillaire. Dans cette situation, dite d'équilibre de filtration, le processus de filtration ne se produit pas sur toute la surface capillaire disponible. À partir du point d'équilibre, la filtration s'arrête.

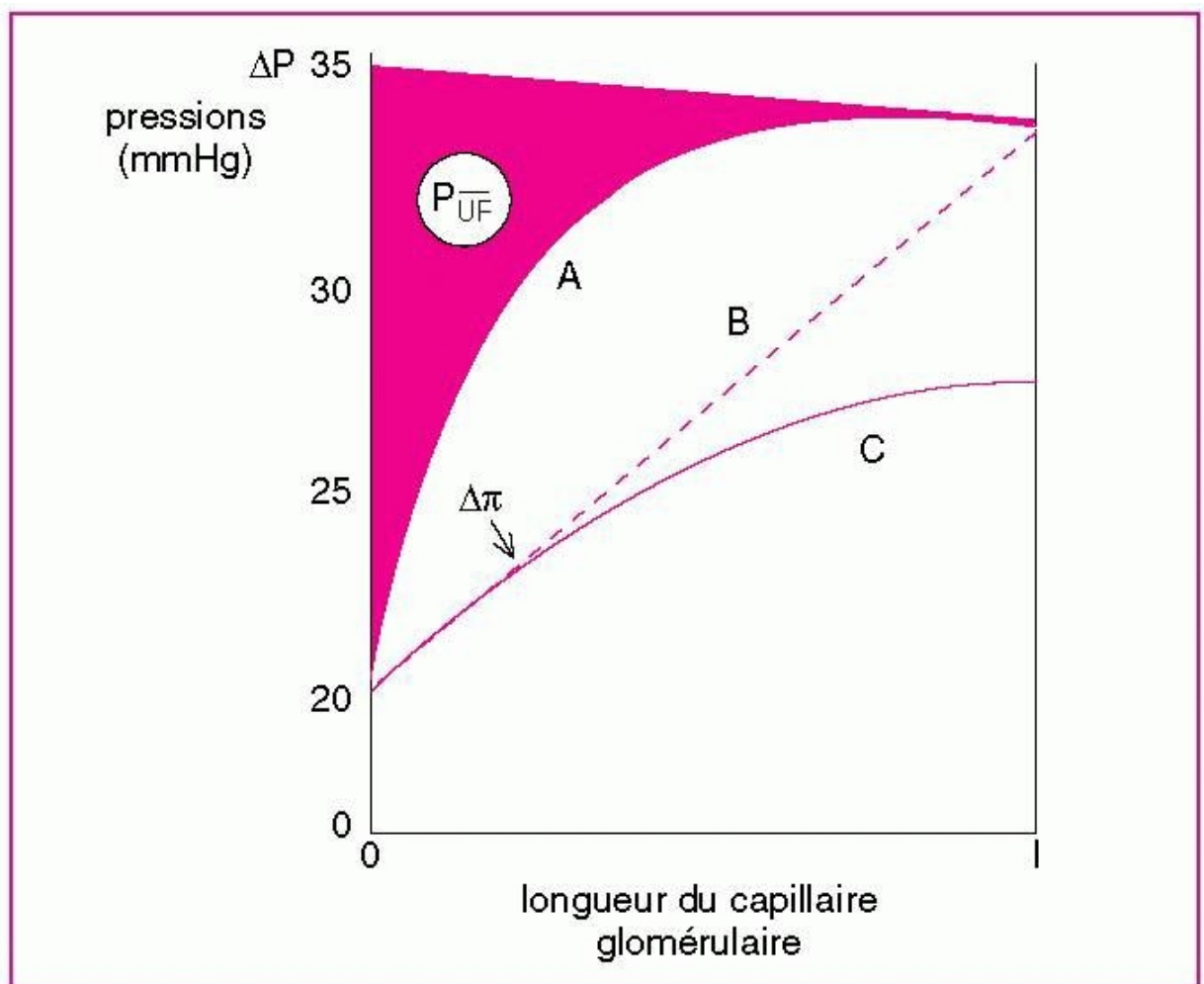


Figure 6.25 Profil des pressions hydrostatiques (ΔP) et colloïdoosmotiques ($\Delta\Pi$) transcapillaires dans le glomérule, dans les conditions d'équilibre (A) ou de déséquilibre (C) de filtration. P_{UF} : pression d'ultrafiltration moyenne.

La *pression moyenne nette d'ultrafiltration*, P_{UF} , est la différence entre ΔP et $\Delta \Pi$. Sur la figure 6.25, cette pression moyenne d'ultrafiltration est proportionnelle à la surface délimitée par les courbes de ΔP et $\Delta \Pi$.

Le *coefficient d'ultrafiltration*, K_f , joue un rôle important dans le processus de filtration. Il dépend de la surface (S) de filtration et de la perméabilité hydraulique (K) de la paroi capillaire par unité de surface qui est très supérieure à celle des autres capillaires. La surface peut varier sous l'action des cellules mésangiales glomérulaires qui contiennent des myofilaments contractiles. Une contraction de ces myofilaments réduit le K_f en diminuant la surface de filtration.

Le débit de filtration glomérulaire des néphrons est égal au produit du coefficient d'ultrafiltration K_f par la pression moyenne nette d'ultrafiltration

P_{UF} :

Facteurs physiologiques influençant le débit de filtration glomérulaire

Débit plasmatique rénal

Le débit plasmatique rénal est un déterminant important du débit de filtration glomérulaire. En effet, quand le débit plasmatique rénal augmente, la fraction du débit plasmatique qui traverse le capillaire glomérulaire dans sa partie initiale est plus faible et les protéines se concentrent moins. L'augmentation de $\Delta \Pi$ le long du capillaire est donc plus lente, ce qui aboutit à retarder l'apparition de l'équilibre de filtration qui se déplace vers la fin du capillaire. En d'autres termes, la surface capillaire disponible pour le processus de filtration augmente.

ΔP ne varie pas significativement. Ainsi, P_{UF} augmente, ce qui explique l'augmentation du débit de filtration glomérulaire (courbe B, Fig. 6.25) à peu près proportionnelle au débit sanguin rénal. Dans cette situation, la fraction filtrée (FF), égale au rapport du débit de filtration glomérulaire sur le débit plasmatique rénal, est constante. Un repas riche en protides par exemple augmente le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire proportionnellement. Si cependant l'augmentation du débit sanguin rénal devient très importante, l'équilibre de filtration n'est plus obtenu (courbe C, Fig. 6.25), le débit de filtration glomérulaire n'augmente plus proportionnellement et la FF diminue.

Résistances artériolaires rénales

Une constriction isolée de l'artériole afférente augmente la résistance à l'écoulement et diminue le débit plasmatique rénal et la pression hydrostatique capillaire. Ces deux éléments diminuent le débit de filtration glomérulaire (Fig. 6.26).

Une constriction isolée de l'artériole efférente diminue le débit sanguin rénal et tend donc à diminuer le débit de filtration glomérulaire. Mais, la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires augmente, ce qui tend à contrebalancer l'effet de diminution du débit sanguin rénal (Fig. 6.26).

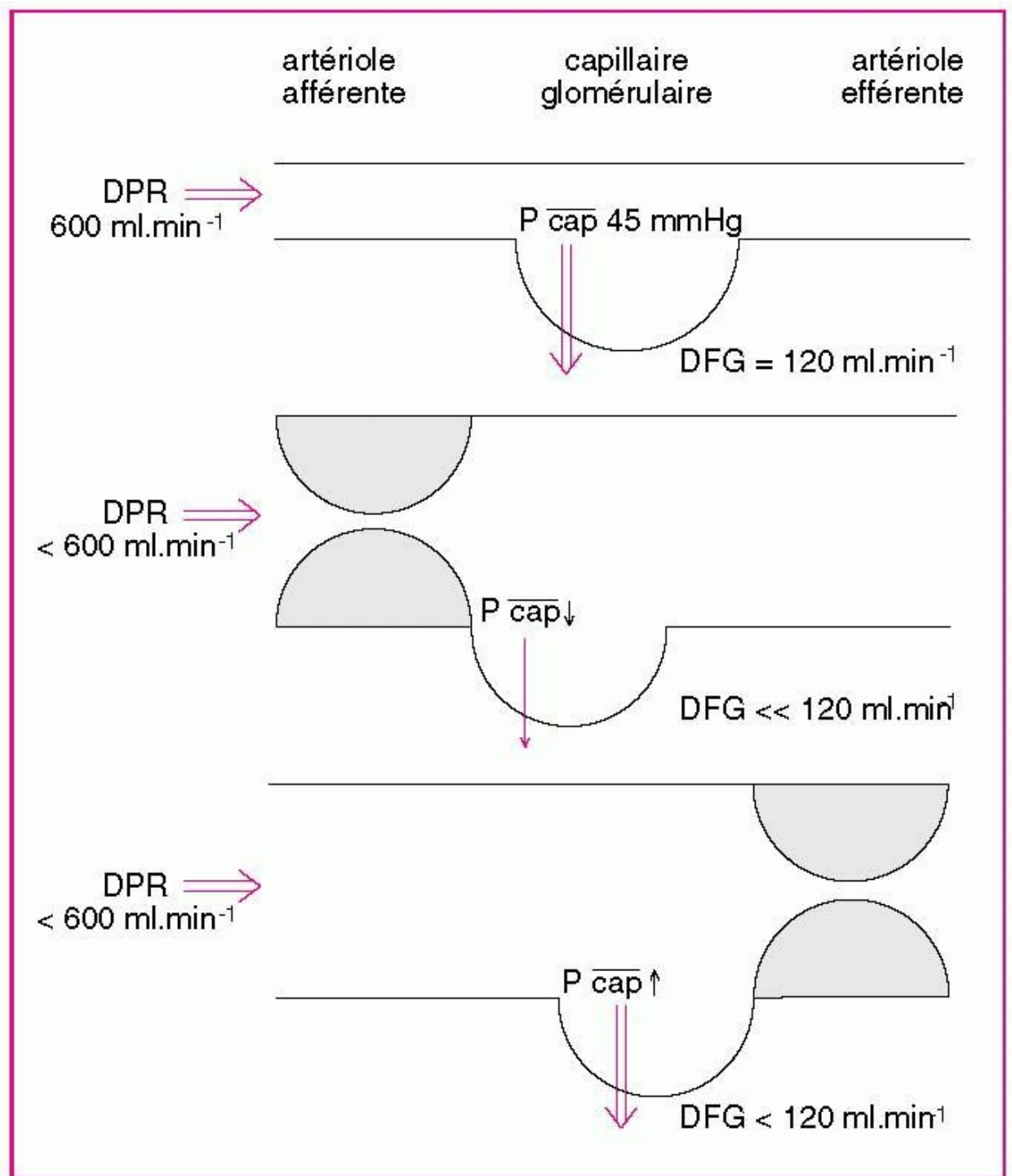


Figure 6.26 Effets de variations des résistances artériolaires afférente et efférente sur le débit plasmatique rénal (DPR), le débit de filtration glomérulaire (DFG) et la pression hydrostatique glomérulaire (P_{cap}).

Coefficient d'ultrafiltration

Une diminution modérée du coefficient d'ultrafiltration, K_f , ne modifie pas ou peu le débit de filtration glomérulaire. En effet, le point d'équilibre de filtration se déplace vers la fin du capillaire, avec comme conséquence une augmentation

de la P_{UF} qui contrebalance la baisse du K_f . En revanche, une diminution pathologique importante du K_f (cas de la glomérulonéphrite aiguë) diminue nettement le débit de filtration glomérulaire.

Pression artérielle systémique (Fig. 6.27)

On a vu que les variations de la pression artérielle systémique moyenne entre 80 et 160 mmHg n'avaient pas de retentissement important sur le débit sanguin rénal. Dans cet intervalle de pression, le débit de filtration glomérulaire reste stable. En revanche, pour une pression artérielle moyenne inférieure à 80 mmHg, le débit sanguin rénal diminue, ainsi que le débit de filtration glomérulaire (voir plus loin, «Autorégulation»).

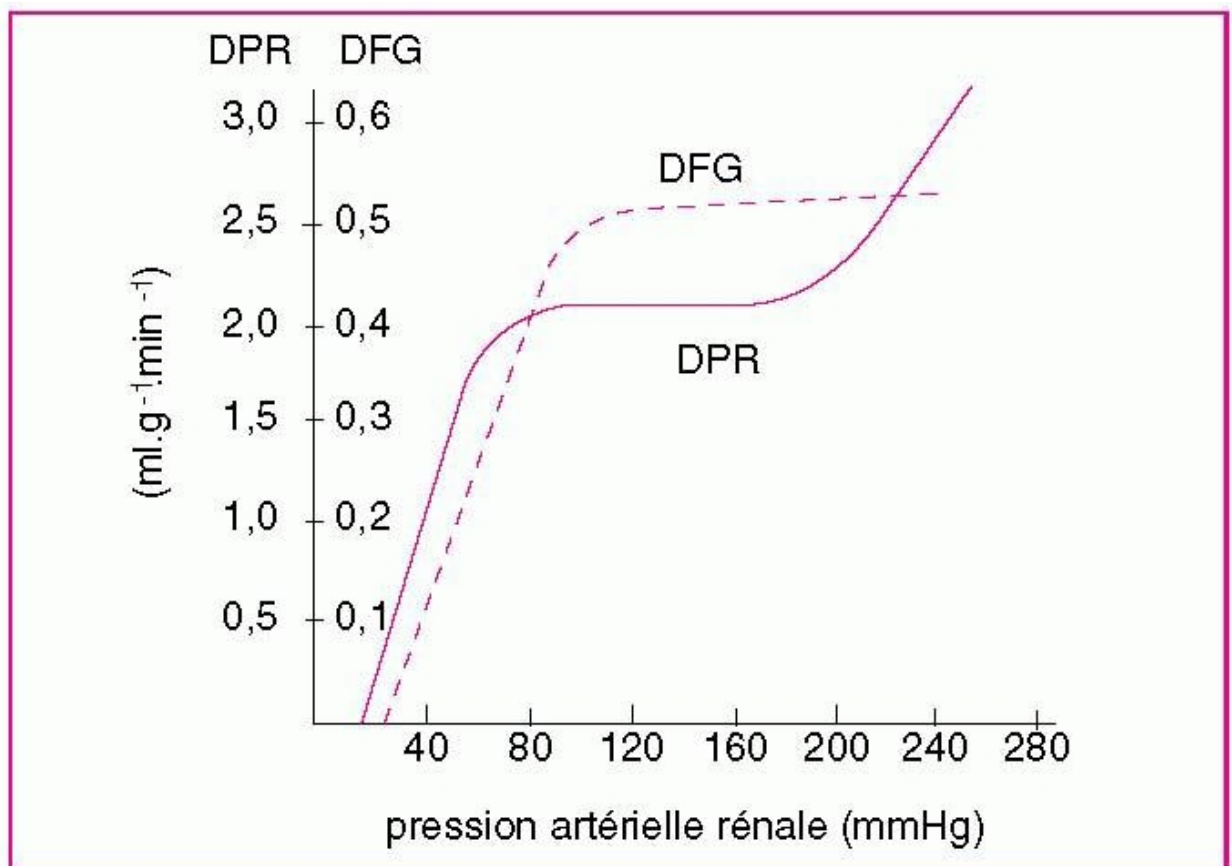


Figure 6.27 Autorégulation du débit plasmatique rénal (DPR) et du débit de filtration glomérulaire (DFG) lors de variations imposées de la pression artérielle rénale chez le chien.

Autres déterminants

Les autres déterminants cités antérieurement peuvent jouer un rôle en pathologie sur le débit de filtration glomérulaire. La pression hydrostatique dans la capsule de Bowman augmente lorsqu'il existe une obstruction incomplète

des voies urinaires. La conséquence en est une diminution du débit de filtration glomérulaire.

Une variation de la concentration des protides plasmatiques peut modifier le

débit de filtration glomérulaire. Une diminution devrait augmenter P_{UF} et donc le débit de filtration glomérulaire. Cependant, lors d'une expansion hypotonique du volume extracellulaire, cet effet est atténué du fait d'une diminution concomitante du K_f .

Le débit sanguin rénal est très élevé, 20% du débit cardiaque au repos. La circulation rénale comporte deux résistances ajustables en série, celles des artérioles afférente et efférente. Entre ces artérioles et après l'artériole efférente, sont interposés deux réseaux capillaires glomérulaire et péri-tubulaire. Entre 80 et 160 mmHg de pression artérielle systémique moyenne, le débit sanguin rénal est autorégulé. La résistance afférente est ajustée de façon à maintenir le débit constant.

Le débit de filtration glomérulaire est de 120 ml/min chez l'adulte. La fraction filtrée (0,20) est le rapport du débit de filtration au débit plasmatique. L'urine primitive est un ultrafiltrat de plasma. La filtration des grosses molécules dépend de leur poids moléculaire et de leur charge. Normalement, la protéinurie est inférieure à 0,15 g/24 h. La filtration glomérulaire se fait sous l'action de différences de pression hydrostatique et colloïdo-osmotique de part et d'autre de la membrane glomérulaire. La pression d'ultrafiltration est la résultante de ces

différences (P_{UF}).

Elle diminue le long du capillaire glomérulaire, car la pression hydrostatique capillaire varie peu, alors que la pression colloïdo-osmotique augmente. Le débit de filtration dépend aussi de la surface d'échange glomérulaire et des propriétés de la membrane. Ces caractéristiques sont rassemblées dans un coefficient d'ultrafiltration (K_f). Le débit de filtration glomérulaire est

proportionnel au K_f et à la valeur moyenne de P_{UF} .

Régulation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire

Comme on l'a vu, la circulation rénale a comme rôle majeur de maintenir le débit de filtration glomérulaire dans des limites relativement étroites, au moins dans les situations physiologiques.

Facteurs neurohormonaux influençant le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire

Système rénine-angiotensine

La rénine est une enzyme protéolytique, sécrétée par les cellules granulaires de l'artériole afférente et déversée dans la circulation sanguine. La rénine permet alors la transformation d'une protéine plasmatique, l'angiotensinogène produite

et sécrétée par le foie, toujours en excès, en un décapeptide: l'angiotensine I. Sous l'influence d'une enzyme de conversion, l'angiotensine I est transformée en un octapeptide: l'angiotensine II. Cette enzyme de conversion est ubiquitaire. L'angiotensine II a un rôle physiologique important. De plus, tous les composants nécessaires à la production locale d'angiotensine II sont présents dans l'appareil juxtaglomérulaire. La rénine, synthétisée par les *cellules granulaires de l'artériole afférente*, est en partie libérée dans l'interstitium rénal, ce qui permet la formation locale d'angiotensine I convertie en angiotensine II, d'autant que l'enzyme de conversion est exprimée sur la membrane des cellules endothéliales péritubulaires. Ainsi, la circulation rénale est exposée à la double influence de l'angiotensine II circulante, provenant de la conversion systémique de l'angiotensine I, et de l'angiotensine II produite localement. L'angiotensine II est un des plus puissants agents vasoconstricteurs connus. Le réseau vasculaire rénal est plus particulièrement sensible à son effet vasoconstricteur, puisque, *in vitro*, une concentration d'angiotensine II de 10-12 M entraîne une vasoconstriction artériolaire rénale, alors que des concentrations minimales plus élevées sont nécessaires pour entraîner la vasoconstriction des autres lits vasculaires.

La perfusion dans la circulation générale de doses non pressives d'angiotensine II, c'est-à-dire ne modifiant pas la pression artérielle systémique, entraîne une élévation dose-dépendante des résistances vasculaires rénales ainsi qu'une diminution proportionnelle du débit sanguin rénal. Le débit de filtration glomérulaire est maintenu constant ou à peine diminué, de sorte que la fraction de filtration augmente. Ces constatations ont très tôt suggéré une action prédominante de l'angiotensine II sur les résistances vasculaires post-glomérulaires. La localisation des effets de l'angiotensine II sur la microcirculation glomérulaire a pu être précisée chez le rat Munich Wistar, dont les glomérules superficiels sont accessibles à la microponction. On observe une élévation prédominante de la résistance *artériolaire efférente*. La résultante est une diminution du débit sanguin glomérulaire et une augmentation de la pression hydrostatique capillaire. Ces deux effets opposés - diminution du débit sanguin glomérulaire d'une part, augmentation de la pression hydrostatique capillaire glomérulaire d'autre part - expliquent en partie le maintien relatif du débit de filtration glomérulaire individuel avec augmentation de la fraction de filtration. Le maintien relatif du débit sanguin glomérulaire et du débit de filtration glomérulaire est aussi en partie expliqué par la stimulation par l'angiotensine II de la production intrarénale de prostaglandines vasodilatatrices. En effet, l'administration d'inhibiteurs de la production de prostaglandines (indométhacine, qui inhibe la cyclo-oxygénase) en même temps que la perfusion d'angiotensine II entraînent une chute majeure du débit sanguin glomérulaire et du débit de filtration glomérulaire, avec maintien d'une élévation de la fraction filtrée. En effet, les prostaglandines, qui diminuent de manière prédominante la résistance artériolaire afférente, contrebalancent en partie l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II.

Lorsque l'angiotensine II est perfusée par voie générale à une dose élevant la pression artérielle systémique, on observe de plus une augmentation de la résistance *artériolaire afférente*. Cet effet peut correspondre à un effet propre des concentrations élevées d'angiotensine ou à la mise en jeu des mécanismes

d'autorégulation secondaires à l'élévation de la pression artérielle (voir plus loin).

Le *rôle physiologique* de l'angiotensine II n'apparaît pas chez un sujet normal ayant des apports sodés normaux, puisque l'administration d'un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion, le captopril, n'entraîne aucune modification du débit sanguin rénal ni du débit de filtration glomérulaire de concert avec les prostaglandines. Cependant, lors d'un régime sans sodium, d'hypovolémies liées à une hémorragie ou à des pertes extrarénale de sodium, l'angiotensine circulante est élevée et participe au maintien du débit de filtration glomérulaire de concert avec les prostaglandines (voir plus loin).

Système nerveux

Les vaisseaux rénaux reçoivent une riche innervation *sympathique*. La stimulation des fibres sympathiques ou la perfusion intraveineuse de catécholamines entraîne une diminution du débit sanguin rénal. Le débit de filtration glomérulaire reste constant ou diminue peu, la fraction filtrée restant toujours élevée. L'absence de diminution substantielle du débit de filtration glomérulaire semble liée à l'existence d'une augmentation prédominante de la résistance de l'*artériole efférente*, ce qui élève la pression hydrostatique capillaire malgré la baisse du débit sanguin rénal.

Les effets vasoconstricteurs de la stimulation du système nerveux sympathique résultent de deux mécanismes: un mécanisme direct via les récepteurs α -adrénergiques et un effet indirect via les récepteurs β -adrénergiques qui stimulent la production rénale de rénine et donc la synthèse d'angiotensine II.

Prostaglandines

Ces substances sont synthétisées dans le rein. Elles dérivent de l'*acide arachidonique* sous l'action d'une enzyme, la cyclo-oxygénase. Un certain nombre de ces prostaglandines sont vasodilatatrices: la PGI₂, synthétisée dans la paroi des artérioles glomérulaires, et la PGE₂, synthétisées par les cellules interstitielles de la médulla rénale et par les cellules du canal collecteur.

La perfusion dans l'artère rénale, chez le chien, de PGI₂ ou PGE₂ entraîne généralement une augmentation, d'intensité variable, du débit sanguin rénal; le débit de filtration glomérulaire reste inchangé. Cet effet est expliqué probablement par une activation locale plus ou moins importante du système rénine-angiotensine par les prostaglandines. En effet, en présence de saralazine inhibant la production d'angiotensine II, la perfusion de PGI₂ entraîne une augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Ces résultats montrent que les principaux dérivés de l'acide arachidonique dans le rein sont *vasodilatateurs*. En présence de saralazine, les prostaglandines entraînent une diminution à la fois des résistances artériolaires afférente et efférente, avec une augmentation résultante du débit sanguin glomérulaire sans modification significative de la pression hydrostatique capillaire, ce qui explique l'élévation du débit de filtration glomérulaire.

Chez le *sujet normal*, recevant un apport normal de sodium, l'inhibition des prostaglandines par l'indométacine, qui bloque la cyclo-oxygénase, n'entraîne aucune modification du débit sanguin rénal, ce qui laisse penser que ces

substances ont un rôle physiologique rénal mineur. Cependant, elles jouent probablement un rôle lors d'un régime sans sodium ou d'une hypovolémie liée à une hémorragie ou à des pertes extrarénale de sodium, en limitant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II et de la stimulation des nerfs rénaux.

Kinines

Le rôle des kinines est moins bien connu. Plusieurs arguments expérimentaux suggèrent que les kinines pourraient être impliquées dans le contrôle local de l'hémodynamique rénale et de la filtration glomérulaire. La kallikréine est une enzyme synthétisée par les cellules du tube distal. Son substrat est le kininogène de bas poids moléculaire. L'action de la kallikréine sur le kininogène permet la formation de kinines: bradykinine et lysylbradykinine. Ces substances sont libérées en partie dans le tissu interstitiel péritubulaire et en partie dans la lumière tubulaire, excrétées dans l'urine ou en partie dégradées localement par des kininases en peptides inactifs.

Les kinines sont vasodilatatrices. Perfusées dans l'artère rénale, elles entraînent une baisse des résistances vasculaires rénales avec augmentation du débit sanguin rénal, le débit de filtration glomérulaire étant le plus souvent inchangé. Dans la microcirculation glomérulaire des néphrons superficiels du rat Munich Wistar, la bradykinine entraîne une augmentation du débit sanguin glomérulaire, expliquée par une diminution des résistances artériolaires (afférente et efférente), la pression hydrostatique capillaire étant inchangée. Cependant, le débit de filtration glomérulaire individuel ne varie pas malgré l'augmentation du débit sanguin glomérulaire, en raison probablement de la diminution importante observée de K_f .

Pour les prostaglandines et les kinines, il est probable que ces hormones aient un rôle exclusivement local intrarénal (substances autacoïdes).

Facteur ou peptide atrial natriurétique (ANF ou ANP)

Ce peptide est synthétisé et stocké par les myocytes des oreillettes cardiaques sous la forme de précurseur. La perfusion dans la circulation générale ou l'artère rénale d'ANF entraîne généralement une augmentation du débit de filtration glomérulaire, sans variation significative du débit sanguin rénal, ce qui augmente la fraction filtrée. Dans la microcirculation glomérulaire accessible à la microponction du rat Munich-Wistar, l'ANF entraîne une dilatation de l'artériole afférente et une constriction de l'artériole efférente avec augmentation de la pression hydrostatique intracapillaire. Il semble, de plus, que le K_f augmente, cet effet étant à rapprocher de l'existence de récepteurs mésangiaux spécifiques de l'ANF dans le glomérule de rat. Ces différents processus expliquent l'augmentation du débit de filtration glomérulaire.

Enfin, il faut noter les interactions entre l'ANF et le système rénine-angiotensine. L'ANF inhibe la sécrétion de rénine lorsque celle-ci est préalablement stimulée et s'oppose aux effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II.

Autres facteurs

De nombreux autres facteurs modifient l'hémodynamique rénale. Le glucagon

et les glucocorticoïdes entraînent une dilatation des artérioles afférentes et efférentes sans modification de la pression hydrostatique capillaire, ce qui augmente le débit de filtration glomérulaire. Deux substances locales récemment découvertes modifient l'hémodynamique rénale. L'endothéline relâchée par les cellules endothéliales vasculaires est un puissant vasoconstricteur qui entraîne une diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Le monoxyde d'azote (NO) formé à partir de l'arginine sous l'influence de la NO synthase et relargué par les cellules endothéliales vasculaire est un puissant vasodilatateur. Sa production peut être inhibée par un analogue inactif de l'arginine, la nitroarginine méthyl ester (L-NAME) et dans ce cas le débit sanguin glomérulaire et le débit de filtration glomérulaire sont diminués. Le rôle physiologique de ces deux substances locales, endothéline et NO, est encore mal connu.

Autorégulation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire

Ce mécanisme important est démontré au mieux dans des conditions expérimentales où le rein est isolé et perfusé, c'est-à-dire dénervé et non soumis à l'action d'hormones circulantes. Des variations de pression de perfusion entre 80 et 160 mmHg modifient peu le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire (Fig. 6.27). Il s'agit d'un phénomène d'autorégulation mis en jeu très rapidement, en moins d'une minute, après les modifications de pression. Ce phénomène intervient probablement lors des fluctuations sur le nyctémère de la pression artérielle. L'existence d'une autorégulation du débit de filtration glomérulaire pour un domaine de pression artérielle identique à celui de l'autorégulation du débit sanguin rénal a conduit au concept d'une autorégulation commune, dépendant des variations prépondérantes des résistances vasculaires préglomérulaires. La figure 6.28 présente les évolutions respectives des déterminants du débit sanguin glomérulaire et de la filtration glomérulaire individuelle des néphrons superficiels accessibles du rat Munich Wistar en réponse aux variations graduelles de la pression de perfusion artérielle rénale. Ces mesures directes confirment que le débit sanguin glomérulaire est maintenu principalement par l'adaptation de la résistance de l'artériole afférente qui diminue en cas de baisse de la pression artérielle et augmente en cas d'élévation de celle-ci; la résistance de l'artériole efférente varie peu et le gradient de pression hydrostatique capillaire reste stable. Pour des pressions artérielles moyennes inférieures à 80 mmHg, l'autorégulation devient inefficace. Le débit sanguin et le débit de filtration du néphron diminuent alors nettement, ce dernier plus rapidement du fait d'une chute de la pression hydrostatique capillaire.

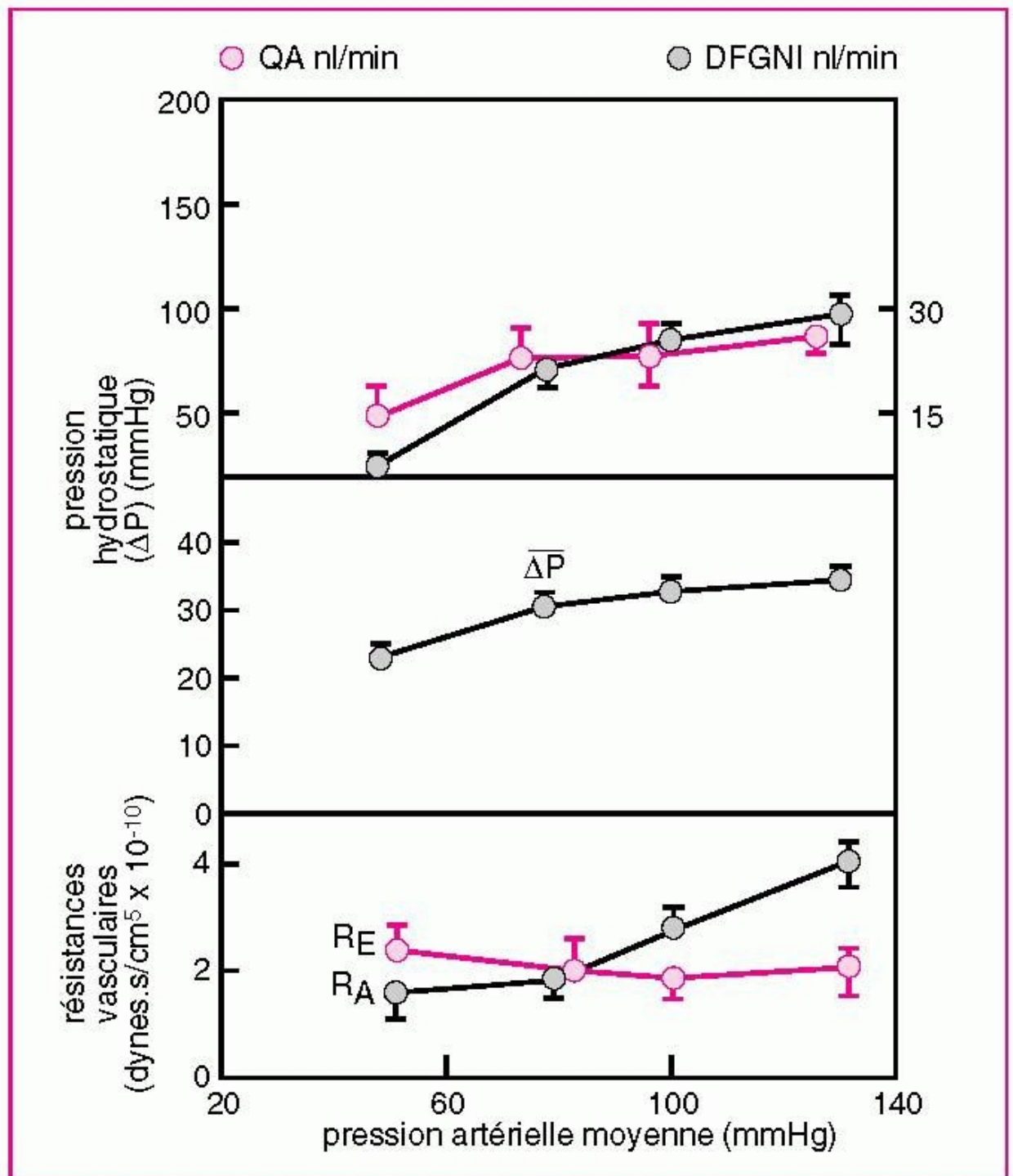


Figure 6.28 Effet de la réduction de la pression artérielle moyenne sur le débit sanguin glomérulaire (QA), sur le débit de filtration glomérulaire individuel (DFGNI) et les déterminants de l'ultrafiltration glomérulaire (ΔP , RA, RE) chez le rat Munich Wistar; RA: résistances artériolaires afférentes. RE: résistances artériolaires efférentes.

Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer l'autorégulation du débit sanguin rénal: d'une part, le mécanisme myogénique et, d'autre part, le rétrocontrôle négatif tubuloglomérulaire.

Mécanisme myogénique

L'augmentation de la pression de perfusion responsable d'un étirement de la paroi vasculaire de l'artériole afférente entraînerait immédiatement une vasoconstriction réduisant le calibre de cette artériole, et maintenant à peu près le débit sanguin rénal, malgré l'augmentation de la pression de perfusion. Ce mécanisme, limité à l'artériole afférente, est aboli par la papavérine qui inhibe la contraction des muscles lisses. Il est également inhibé par le vérapamil qui bloque les canaux calciques. Il est donc probable que l'étirement provoque une ouverture des canaux calciques, permettant l'entrée brusque de calcium dans les cellules musculaires lisses, ce qui provoque leur contraction.

Rétrocontrôle tubuloglomérulaire (Fig. 6.29)

La proximité anatomique entre le début du tubule distal (macula densa) et le glomérule a fait évoquer un rétrocontrôle tubuloglomérulaire. Lorsque l'on perfuse *in vivo* à débit croissant la fin du tubule contourné proximal superficiel accessible d'un rat, on observe au niveau de la macula densa une augmentation du débit de fluide tubulaire. Cette modification au niveau de la macula densa est accompagnée d'une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire du même néphron.

Le signal au niveau de la *macula densa* semble être la variation de composition du fluide tubulaire plutôt que la variation du débit. Lorsque le débit de fluide tubulaire augmente dans l'anse de Henle, la concentration en NaCl augmente au niveau de la macula densa. Cette modification de la composition du fluide tubulaire est expliquée par le fait que la réabsorption de NaCl sans eau dans la branche ascendante large de l'anse de Henle, exprimée en fraction de la quantité délivrée, diminue. Ainsi, le mécanisme initiateur du signal serait une augmentation de la réabsorption de NaCl à travers la macula densa, secondairement à l'élévation de la concentration de NaCl dans la lumière tubulaire. C'est le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ apical de la macula densa qui permet la réabsorption de NaCl.

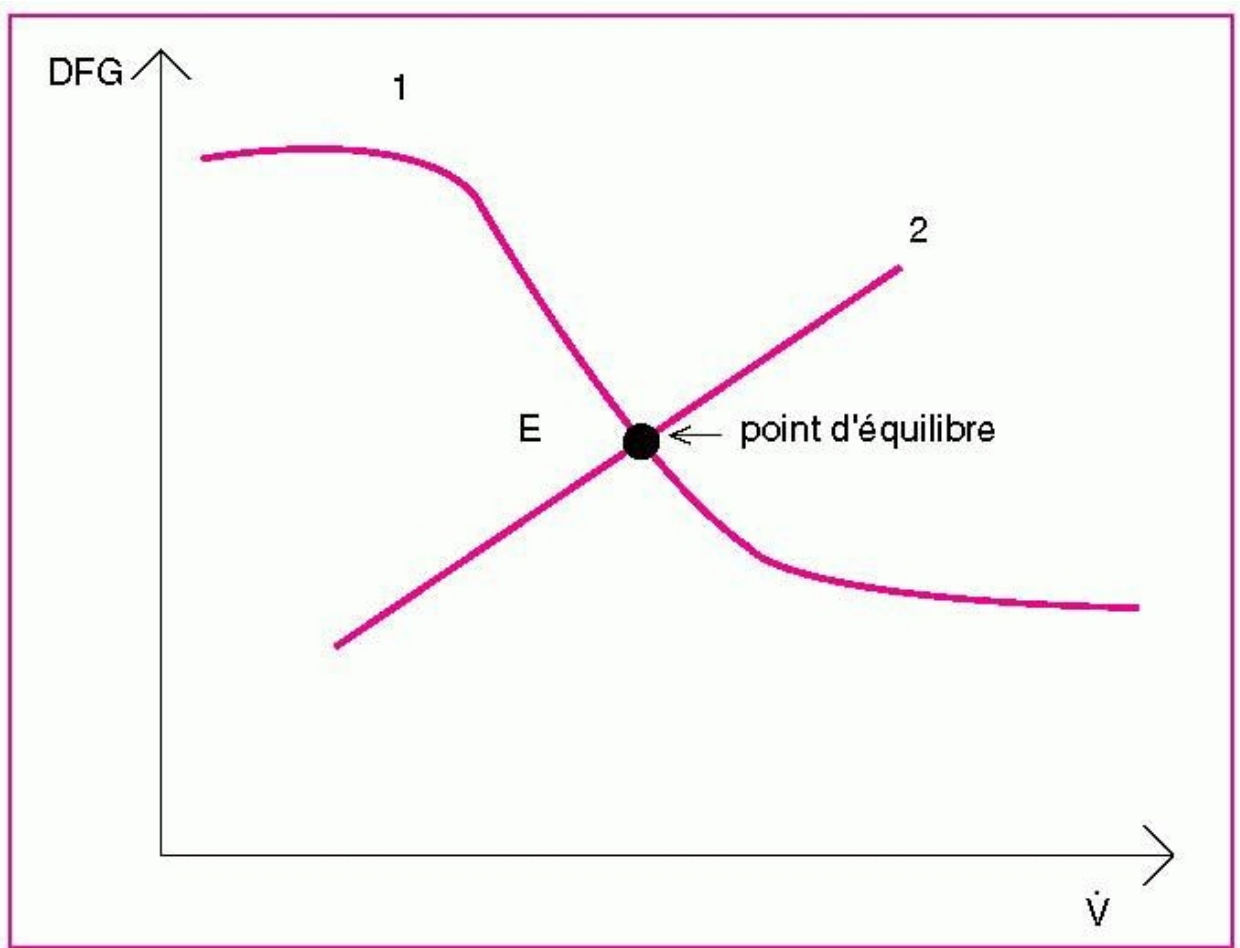


Figure 6.29 Rétrocontrôle tubuloglomérulaire. 1. variation du DFG en réponse à une variation du débit d'urine au niveau de la macula densa; 2. variation du débit d'urine au niveau de la macula densa en réponse à une variation du DFG; E: point d'équilibre dynamique.

Les mécanismes effecteurs de la réponse ont été étudiés chez le rat Munich Wistar, doté de glomérules superficiels accessibles. Lorsque l'on augmente progressivement le débit de perfusion dans l'anse de Henle, on observe une augmentation de la résistance de l'artériole afférente. Ainsi, la diminution conjointe de la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire et du débit sanguin glomérulaire explique la baisse du débit de filtration glomérulaire individuel.

Le médiateur entre la macula densa et la structure vasculaire n'est pas encore identifié. Un candidat probable est l'adénosine produite localement, connue pour contracter l'artériole afférente glomérulaire.

Ainsi, le rôle physiologique de cette boucle serait le suivant: une augmentation de la pression de perfusion dans l'artère rénale augmente dans l'immédiat le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. Si la balance glomérulotubulaire est conservée, l'augmentation du débit d'eau et de NaCl au niveau de la macula densa permet le retour du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire à une valeur très proche de sa valeur initiale avant la perturbation. En cas de diminution de la pression de perfusion dans l'artère

rénale, une cascade de mécanismes inverses aurait lieu. Cette boucle de régulation permettrait donc de maintenir le débit sanguin rénal et donc le débit de filtration glomérulaire autour d'un point d'équilibre (Fig. 6.29).

Adaptations aux variations de la volémie (Fig. 6.30)

Dans les situations d'hypovolémie créées par exemple par une déplétion hydrosodée ou une hémorragie modérée, l'effet immédiat est une diminution du retour veineux cardiaque, avec réduction du débit cardiaque et baisse de la pression artérielle. La stimulation résultante des barorécepteurs artériels (de la crosse de l'aorte et des sinus carotidiens, qui stimulent le système sympathique, et de l'artéiole afférente, qui stimule la production de rénine donc d'angiotensine II) est responsable d'une vasoconstriction artériolaire relativement diffuse qui maintient généralement la pression artérielle systémique dans les limites de la normale.

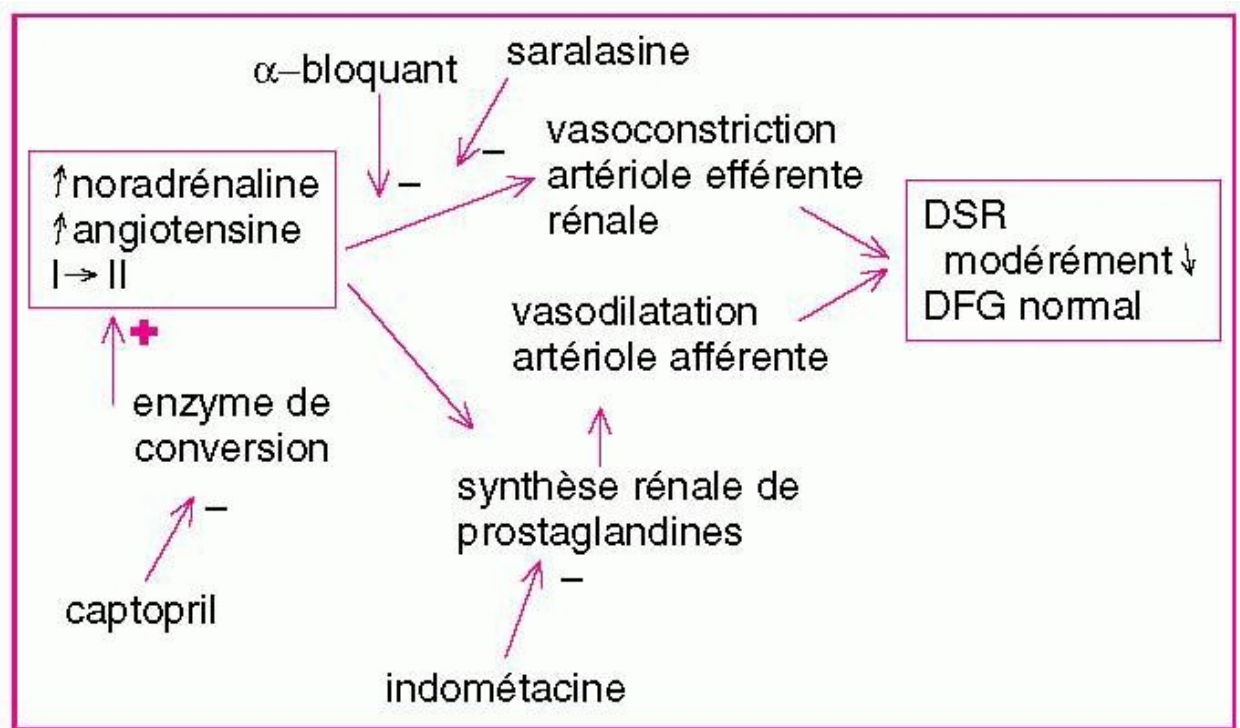


Figure 6.30 Régime sans sodium. Maintien du débit de filtration glomérulaire (DFG); DSR: débit sanguin rénal.

Le rôle du rein dans la régulation de la pression artérielle est ici accessoire. L'essentiel, pour lui, semble être de maintenir un débit de filtration glomérulaire dans les limites de la normale. D'une part, il va limiter la diminution du débit sanguin rénal qui résulterait de la vasoconstriction rénale secondaire à la stimulation du système sympathique et de la production d'angiotensine II. En effet, ces deux phénomènes sont connus pour stimuler la production rénale de prostaglandines vasodilatatrices (PGI₂), ce qui limite la réduction du débit sanguin rénal et donc du débit de filtration glomérulaire qui en dépend. Par exemple, lorsqu'on inhibe les systèmes vasoconstricteurs (saralazine et dénervation rénale) et vasodilatateurs (indométhacine), le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire sont relativement conservés par le

phénomène d'autorégulation. D'autre part, l'effet vasoconstricteur prédominant sur l'artériole efférente de la stimulation du système sympathique et de la production d'angiotensine II et l'effet vasodilatateur prédominant sur l'artériole afférente des PGI₂ augmentent la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire, ce qui contribue au maintien du débit de filtration glomérulaire, malgré la diminution modérée du débit sanguin rénal. L'administration d'indométacine, qui inhibe la production des prostaglandines, entraîne une chute du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire (insuffisance rénale aiguë fonctionnelle). Le phénomène d'autorégulation de la résistance de l'artériole afférente joue aussi un rôle protecteur.

Adaptation à une sténose de l'artère rénale

Une sténose importante d'une artère rénale d'au moins 75% (maladie fibrodysplasique chez le sujet jeune ou athérome chez le sujet plus âgé) entraîne une diminution de la pression de perfusion en aval de l'obstruction qui devient inférieure à 80 mmHg. Dans ce cas, l'autorégulation n'est plus efficace et le débit de filtration glomérulaire de ce rein devrait s'effondrer. Cependant, plusieurs mécanismes permettent de limiter la baisse du débit de filtration glomérulaire de ce rein. La baisse de la pression de perfusion du rein stimule la sécrétion de rénine par les cellules granulaires de l'artériole afférente, avec comme résultat une élévation de la concentration circulante et intrarénale d'angiotensine II avec deux conséquences: d'une part, une vasoconstriction artériolaire généralisée responsable d'une hypertension artérielle qui va limiter la baisse de la pression de perfusion du rein en aval de la sténose; d'autre part, une contraction de l'artériole efférente qui va limiter la baisse de la pression hydrostatique intracapillaire. Cependant, si ce patient reçoit comme traitement de son hypertension artérielle un inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril), la normalisation de la pression artérielle systémique et la levée de la vasoconstriction artériolaire efférente vont être responsables d'une chute du débit de filtration glomérulaire du rein sténosé. Si le rein controlatéral est normal, ce dernier s'adapte en augmentant son débit de filtration glomérulaire et le débit glomérulaire global des deux reins reste dans les limites des valeurs normales. En revanche, si le patient a un rein unique ou si la sténose est bilatérale, le débit de filtration glomérulaire global s'effondre (insuffisance rénale aiguë fonctionnelle).

Le rôle majeur de la circulation rénale est de maintenir un débit de filtration glomérulaire à peu près constant. Lors des fluctuations de la pression artérielle sur le nyctémère, à volémie constante, l'adaptation instantanée de la résistance de l'artériole afférente, par un mécanisme myogénique ou par le rétrocontrôle tubuloglomérulaire, permet le maintien du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Lors d'une diminution de la volémie, la stimulation du système sympathique et de la production d'angiotensine II entraîne une vasoconstriction prédominante de l'artériole efférente, ce qui tend à réduire le débit sanguin rénal et, à un moindre degré, le débit de filtration glomérulaire. La stimulation de la production intrarénale de prostaglandines vasodilatrices limite l'effet vasoconstricteur du système sympathique et de l'angiotensine.

[Retour au début](#)

PHYSIOLOGIE DU TUBULE RÉNAL

L'ultrafiltration du plasma sanguin à travers la membrane glomérulaire délivre au tubule rénal un liquide dont la composition est voisine de celle du plasma. Schématiquement, le rôle du tubule est de séparer les substances qui doivent être conservées par l'organisme pour maintenir constante la composition du milieu intérieur, des substances qui doivent être éliminées dans les urines comme les produits de dégradation du métabolisme ou les substances étrangères.

Le tubule est fait d'une succession de segments, tubule proximal, anse de Henle, tubule distal, canal collecteur, ayant une organisation architecturale intrarénale précise (Fig. 6.20).

Tubule proximal

Les principales fonctions de transport du tubule proximal sont:

- de réabsorber la majeure partie de l'eau et des substances dissoutes filtrées par le glomérule: électrolytes tels que sodium, potassium, chlore, bicarbonate, phosphate, calcium, magnésium, mais aussi substances organiques, telles qu'acides aminés, glucose, anions organiques du cycle de Krebs, etc.;
- de réabsorber par endocytose la petite quantité de protéines qui a traversé la membrane glomérulaire;
- de favoriser l'élimination de produits finals de dégradation du métabolisme en limitant leur réabsorption tubulaire (comme pour l'urée et l'acide urique) ou en les sécrétant (comme pour l'acide urique et les anions et cations organiques endogènes);
- de synthétiser et de sécréter de l'ammonium (NH_4^+), principale forme d'excrétion des acides fixes produits par le métabolisme;
- de sécréter des substances exogènes comme les médicaments introduits dans l'organisme.

Le tubule proximal est constitué de plusieurs segments qui sont morphologiquement similaires. Ils sont faits de cellules relativement hautes, polarisées, avec une membrane apicale (bordure en brosse), riche en microvillosités et d'une grande surface, en contact avec le fluide tubulaire et une membrane basolatérale d'une surface beaucoup moins importante, en contact avec l'interstitium et les capillaires péritubulaires par l'intermédiaire d'une membrane basale qui sous-tend la structure entière.

Les cellules sont liées entre elles à leur pôle apical par des complexes jonctionnels appelés jonctions serrées, plus ou moins perméables aux ions et autres substances de faible poids moléculaire. Les membranes basolatérales des cellules sont séparées les unes des autres par des espaces intercellulaires. L'ensemble des complexes jonctionnels et des espaces intercellulaires constitue

une voie paracellulaire où peuvent se produire des mouvements passifs (Fig. 6.31). La résistance électrique transépithéliale du tubule proximal est basse, ce qui explique la grande conductivité de la voie paracellulaire et permet de caractériser le tubule proximal comme un épithélium «lâche» où coexistent des transports transcellulaires actifs consommant de l'énergie et des transports paracellulaires passifs secondaires à des différences transépithéliales de concentration et de potentiel électrique.

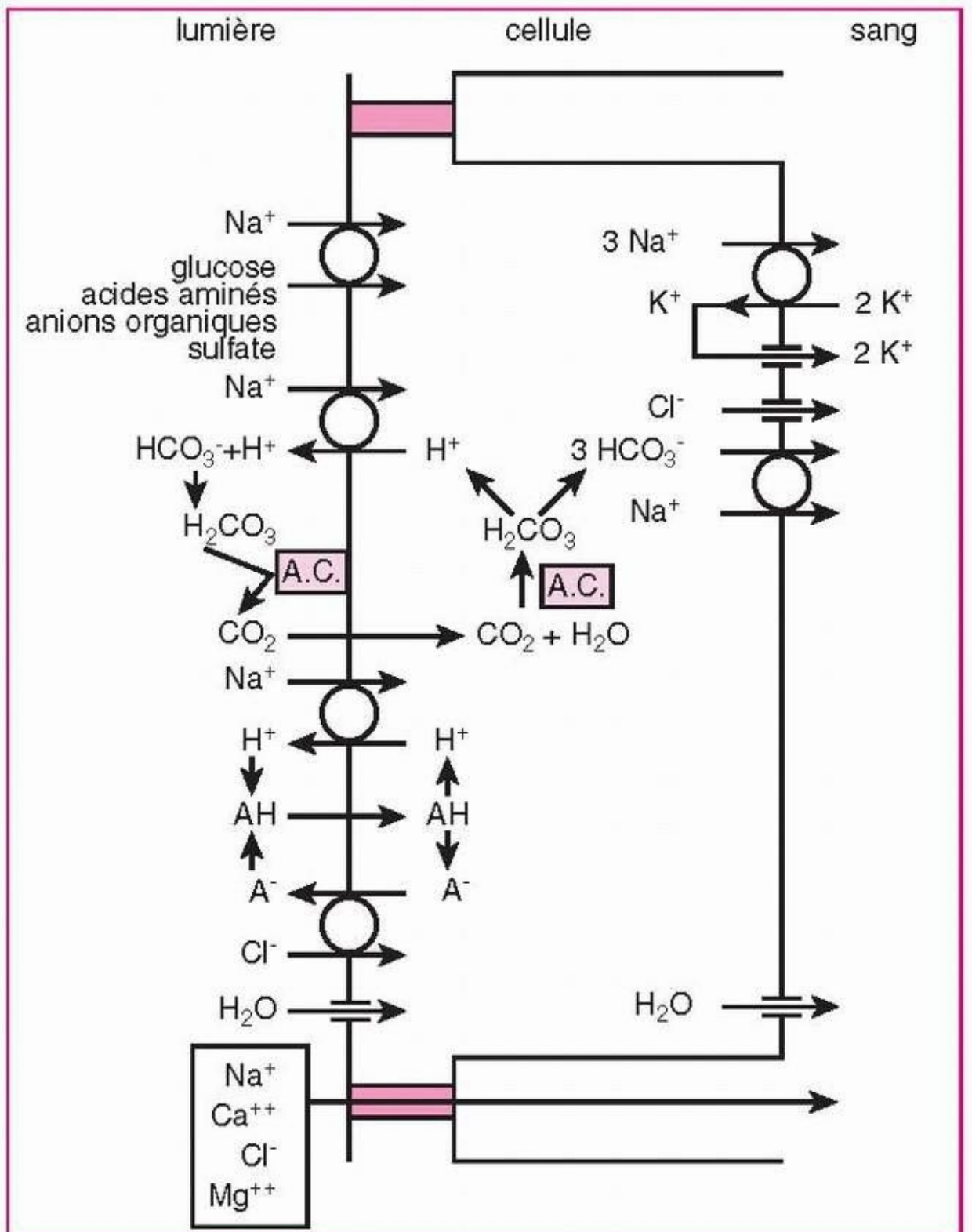


Figure 6.31 Transport de solutés et H₂O dans le tubule proximal.

Le principal système de transport est celui du sodium (Fig. 6.31). Le processus qui permet au sodium de sortir de la cellule vers l'interstitium à travers la membrane basolatérale est actif. C'est la *pompe à sodium* ou Na⁺-K⁺ ATPase qui fait sortir de la cellule 3 ions Na⁺ et fait pénétrer 2 ions K⁺. L'activité de cette pompe a deux conséquences: maintien d'une concentration intracellulaire faible de sodium, 20 mmol/l, et élevée de potassium, 120 mmol/l, et création d'un potentiel intracellulaire négatif d'environ - 70 mV.

L'entrée du sodium à travers la membrane apicale depuis le fluide tubulaire jusqu'à la cellule est passive car favorisée par la différence de concentration (140 mmol/l versus 20 mmol/l) et la différence de potentiel (cellule négative). Le sodium traverse la membrane apicale par l'intermédiaire de transporteurs qui sont des protéines intramembranaires et qui permettent une entrée du sodium couplée soit à l'entrée (cotransport), soit à la sortie (contre-transport, antiport ou échangeur) d'autres solutés. Ces transports couplés à l'entrée de sodium sont dits secondairement actifs. En effet, ils sont entraînés par l'entrée passive de sodium dans la cellule, cette dernière n'étant maintenue que grâce à la sortie active de sodium du côté basolatéral. L'inhibition de la sortie active de sodium du côté basolatérale par l'ouabaine élève la concentration intracellulaire de sodium à une valeur voisine de celle du fluide tubulaire, ce qui inhibe l'entrée apicale du sodium et donc les transports couplés. Les mécanismes de transports tubulaires ne sont pas homogènes le long du tubule proximal, qui comprend trois segments: S₁ (1 mm) correspond à la partie initiale du tubule contourné; S₂ (4 mm) correspond à la fin du tubule contourné et à la partie initiale du tubule droit (pars recta); et S₃ (3 mm environ) correspond à la partie terminale du tubule droit.

Transports dans la partie initiale du tubule proximal, S₁ (Fig. 6.31)

Ce segment très court a une capacité importante de réabsorption. Les substances cotransportées avec le sodium, qui sont en faible concentration dans la lumière tubulaire, environ 10 mmol/l, sont quasi-complètement réabsorbées dans le segment S₁ du tubule proximal. Il s'agit des *cotransports* apicaux Na⁺-glucose, Na⁺-acides aminés, des cotransports Na-anions inorganiques (phosphate, sulfate, etc.), des cotransports Na-anions organiques (lactate, citrate, acétate, etc.), dont certains sont électrogéniques. Le *contre-transport* Na/H apical, électroneutre (isoforme NHE3) assure dans le segment S₁ la réabsorption d'environ 40% du HCO₃⁻ filtré. L'ion H⁺ sécrété par le contretransport Na/H provient de l'hydratation du gaz carbonique CO₂ catalysée par l'anhydrase carbonique intracellulaire, produisant de l'acide carbonique, H₂CO₃, qui se dissocie en H⁺ et HCO₃⁻. L'ion H⁺ sécrété réagit avec l'ion HCO₃⁻ filtré présent dans le fluide tubulaire pour former de l'acide carbonique. Celui-ci se déshydrate immédiatement en CO₂ et H₂O sous l'effet d'une anhydrase carbonique présente dans la membrane apicale des cellules en contact avec le fluide tubulaire. Le CO₂ formé peut diffuser dans le cytoplasme cellulaire. L'ion HCO₃⁻ formé dans la cellule rejoint le milieu péritubulaire en traversant la membrane basolatérale essentiellement par l'intermédiaire d'un cotransport électrogénique sodium-bicarbonate (3 ions

HCO_3^- pour un ion Na^+). Le contre-transport NaH peut fonctionner également de manière couplée à des contre-transports Cl -anions (OH^- , HCO_3^- , formate, oxalate) assurant une réabsorption électroneutre du NaCl filtré dans S_1 . Une partie du chlore est cependant absorbée à travers la voie paracellulaire favorisée par la différence de potentiel lumière négative de la partie initiale du tubule proximal créée par certains cotransporteurs électrogéniques. Au total, S_1 assure la réabsorption de 15% du sodium filtré, et de 7% du chlorure filtré.

La réabsorption de sodium et des différents solutés qui l'accompagnent est responsable d'une hypotonicité modérée du fluide tubulaire, qui permet une réabsorption d'eau iso-osmotique facilitée par la présence constitutive dans les membranes plasmiques de canaux à eau, les aquaporines 1. La quantité de sodium réabsorbé étant largement prédominante, la concentration de sodium dans le fluide tubulaire varie peu. Les concentrations de bicarbonate, glucose, acides aminés, phosphate, anions organiques, diminuent pour atteindre des valeurs stables. Enfin, la concentration de chlore dans la lumière tubulaire s'élève modérément (Fig. 6.32).

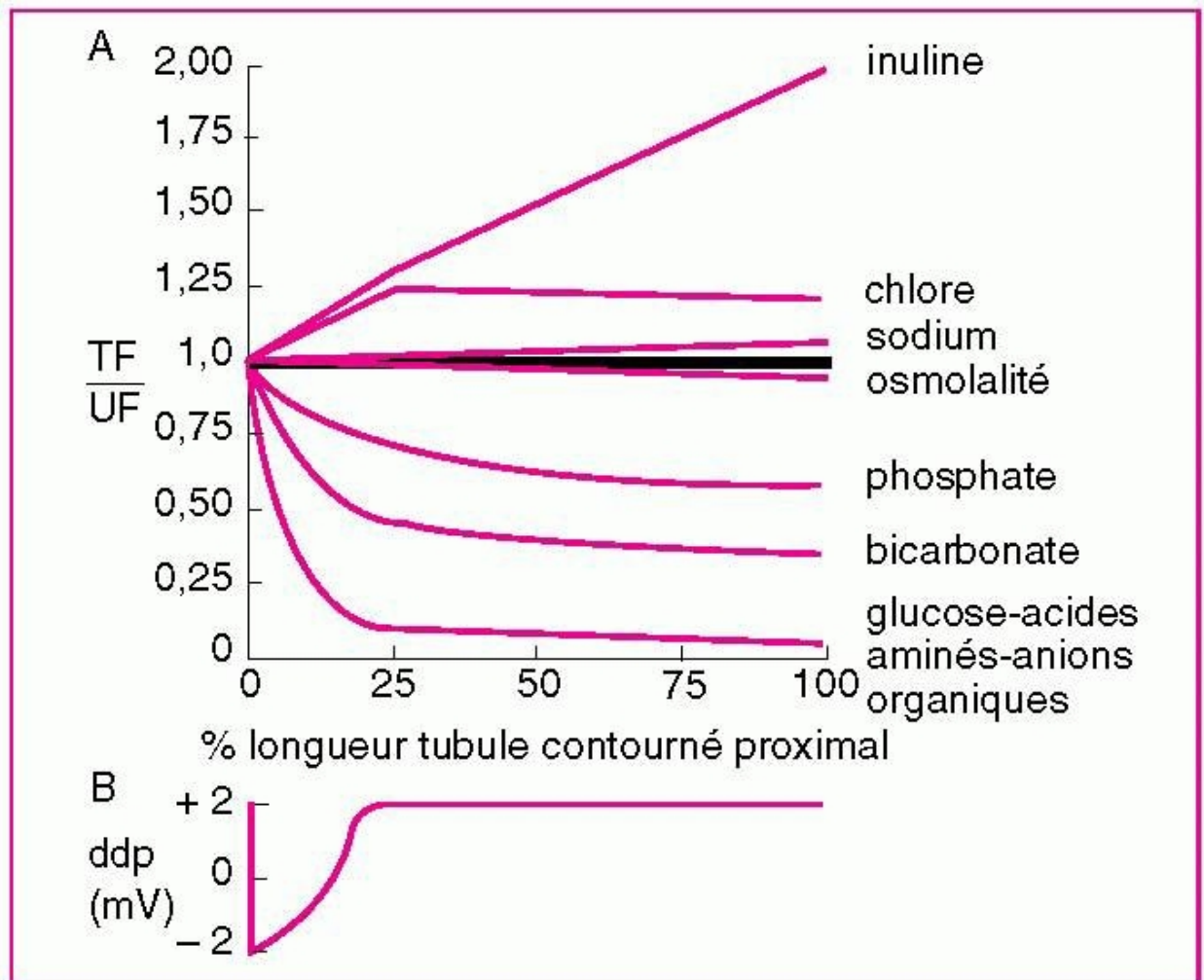


Figure 6.32 Évolution le long du tube proximal. A. des rapports (TF/UF) des concentrations de solutés et de l'osmolalité dans le fluide tubulaire (TF) et dans l'ultrafiltrat (UF); B. de la différence de potentiel (ddp).

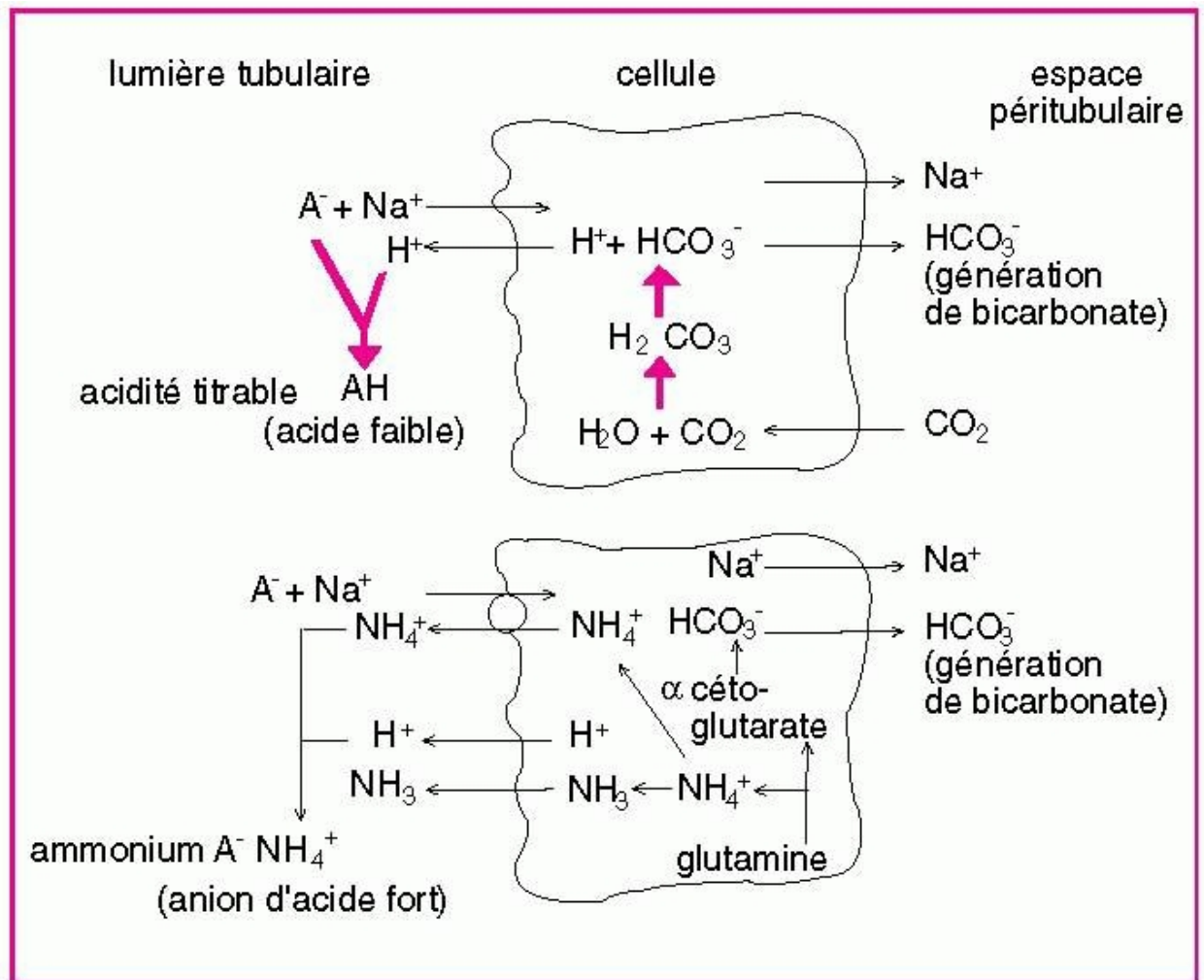


Figure 6.33 Excrétion de protons sous forme d'acidité titrable (AH) et d'ions ammonium (NH₄⁺). Génération de bicarbonate par la cellule tubulaire rénale.

Transports dans la deuxième partie du tubule proximal (S₂ et S₃)

Les segments S₂ et S₃ sont caractérisés par la réabsorption de la majeure partie du chlorure de sodium filtré (50% environ) et du HCO₃⁻ filtré (40%), et l'existence de mouvements nets actifs de sécrétion.

La réabsorption de NaCl a deux composantes, l'une active, transcellulaire, l'autre passive et paracellulaire (Fig. 6.31). Pour le transport électroneutre de NaCl transcellulaire, l'entrée apicale de NaCl met en jeu le fonctionnement des contre-transports couplés, Na⁺: H⁺ et Cl⁻: anions. La sortie de chlore du côté basolatéral se fait principalement via une conductance au chlore. La composante passive paracellulaire de la réabsorption proximale de NaCl est dépendante de la différence de concentration de chlore qui a été créée dans la première partie du tubule proximal (concentration de chlore dans le fluide tubulaire supérieure à la concentration péritubulaire). Cette diffusion paracellulaire du chlore est à l'origine d'une différence de potentiel modérée *transépithéliale* (lumière positive) dans la deuxième partie du tubule proximal, qui entraîne à son tour une diffusion secondaire du sodium par la voie paracellulaire réalisant un transfert passif de NaCl (Fig. 6.31). La réabsorption

de HCO_3^- est assurée par le contre-transport apical Na^+/H^+ (isoforme NHE3).

La réabsorption d'eau dans cette deuxième partie du tubule proximal suit également la réabsorption des solutés transportés activement.

Certaines substances, potassium, calcium, magnésium, urée ne semblent pas subir de transport actif dans le tubule proximal. La réabsorption d'eau secondaire au transfert actif transcellulaire semble être le moteur de ces réabsorptions passives en augmentant la concentration de ces substances dans le fluide tubulaire par rapport au milieu péritubulaire. Le gradient de concentration ainsi créé entraîne des transferts passifs de ces substances, probablement par la voie paracellulaire.

Dans la deuxième partie du tubule proximal, sont également sécrétées un certain nombre de substances, anions organiques endogènes (sels biliaires, acides gras, acide oxalique, prostaglandines) ou exogènes (p-aminohippurate et certains antibiotiques ou diurétiques par exemple), cations organiques endogènes (créatinine à un faible degré, choline, acétylcholine, dopamine, sérotonine, adrénaline) ou exogènes (amiloride, atropine, morphine). L'urate est sécrété dans le tubule proximal mais également réabsorbé, ce dernier flux étant largement prédominant.

Le tubule proximal sécrète également de l'ammonium (NH_4^+), essentiel à l'excrétion urinaire d'acide (Fig. 6.33). Les cellules tubulaires proximales synthétisent du NH_4^+ à partir de la glutamine, sous l'action de la glutaminase mitochondriale. De plus, ces cellules sont les seules à avoir la capacité d'ajuster la production de NH_4^+ aux nécessités de l'état acidobasique. Une partie du NH_4^+ se dissocie en NH_3 et H^+ dans la cellule et le NH_3 formé diffuse dans la lumière tubulaire. Ce mécanisme de diffusion est dit non ionique. En effet, le NH_3 , lipophile, traverse passivement la membrane cellulaire et se combine dans la lumière tubulaire à un ion H^+ sécrété par l'échangeur Na^+/H^+ apical pour former du NH_4^+ qui est peu diffusible. En fait, la majorité du NH_4^+ est sécrétée par le contre-transport apical Na^+/H^+ fonctionnant sur le mode $\text{Na}^+/\text{NH}_4^+$. La sécrétion d'ions H^+ dans le tubule permet aussi la formation d'acidité titrable: les ions H^+ sécrétés se combinent aux sels d'acides faibles présents dans la lumière tubulaire, essentiellement des phosphates, dont le pK, de 6,8, est proche de la valeur du pH du fluide tubulaire proximal. Un ion H^+ sécrété se combine au phosphate monoacide, PO_4HNa_2 , pour former un phosphate diacide, $\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$.

À la fin du tubule proximal, le bilan est le suivant:

- les substances organiques essentielles pour l'organisme sont déjà quasi complètement réabsorbées: glucose, acides aminés, anions organiques du cycle de Krebs;
- l'eau et les électrolytes, principaux constituants du milieu intérieur, sont dans l'ensemble le siège d'une réabsorption importante (exprimée en% de la quantité filtrée): eau, sodium, potassium, calcium, 60-70%; chlore, 50-60%; phosphate, 75-80%; bicarbonate, 80-85%; magnésium, 20-30%. Le processus d'acidification de l'urine est déjà commencé dans le tubule proximal, le pH passant de 7,4 dans le glomérule à 6,8 à la fin du tubule proximal. Cette acidification permet outre la

réabsorption de 80% du bicarbonate, la formation de 50% de l'acidité titrable et de la totalité du NH_4^+ excrété;

- les produits de dégradation du métabolisme sont l'objet de réabsorption limitée et/ou de sécrétion. La réabsorption nette d'urate qui résulte d'un double flux de réabsorption et de sécrétion est de l'ordre de 80%. Une quantité également modérée de créatinine est sécrétée. La réabsorption d'urée est limitée à 40-60%.

Il est important de noter que dans l'ensemble du tubule proximal, l'échangeur Na^+/H^+ (NHE3) apical joue un rôle majeur. Il assure directement la quasi-totalité de la réabsorption de HCO_3^- (un faible pourcentage de HCO_3^- est réabsorbé via une H^+ -ATPase apicale), la quasi-totalité de la réabsorption de NaCl via le couplage $\text{Na}^+/\text{H}^+/\text{Cl}^-$ /anion, et la majorité de la sécrétion de NH_4^+ , Na^+/H^+ fonctionnant sur le mode $\text{Na}^+/\text{NH}_4^+$.

Facteurs physiques modulant l'activité du tubule proximal

Facteurs physiques luminaux ou balance glomérulotubulaire

La réabsorption proximale d'eau et de substances dissoutes (principalement NaCl, HCO_3^-) varie proportionnellement aux quantités filtrées, c'est le phénomène de *balance glomérulotubulaire*. L'intérêt de cette balance glomérulotubulaire est de limiter les apports d'eau et de solutés au néphron distal dont les capacités de transport sont limitées, lorsque le débit de filtration glomérulaire augmente. Cet ajustement de la réabsorption proximale à la quantité filtrée semble s'expliquer essentiellement par l'augmentation de la concentration luminale moyenne des solutés (HCO_3^- , glucose, solutés organiques) lorsque ce débit augmente, et inversement.

Facteurs physiques péritubulaires

Une fois le réabsorbat (eau et solutés) transporté depuis la lumière tubulaire vers l'interstitium péritubulaire, il doit passer dans le capillaire péritubulaire à travers l'endothélium capillaire. Cette deuxième étape fait intervenir les facteurs physiques habituels, différence de pression hydrostatique, différence de pression colloïdo-osmotique et, accessoirement, perméabilité du capillaire péritubulaire aux protéines. Normalement, la différence de pression colloïdo-osmotique, qui favorise le passage dans le capillaire, est de l'ordre de 20 à 30 mmHg et la différence de pression hydrostatique, qui s'oppose au passage, est de l'ordre de 5 à 10 mmHg. La pression résultante favorise donc le transport de l'interstitium vers la lumière capillaire puisqu'elle est de l'ordre de 15 à 20 mmHg. On conçoit que des variations de ces pressions (hydrostatique et colloïdo-osmotique liée aux protéines) puissent modifier la réabsorption tubulaire proximale (Fig. 6.34). Cependant, les effets des variations de la pression hydrostatique sont très mal connus. Les effets des variations de la pression oncotique le sont mieux. Une diminution de la pression oncotique du capillaire péritubulaire, observée par exemple lors d'une expansion du volume extracellulaire par l'administration de NaCl isotonique, est accompagnée d'une diminution de la réabsorption tubulaire proximale paracellulaire et/ou transcellulaire.

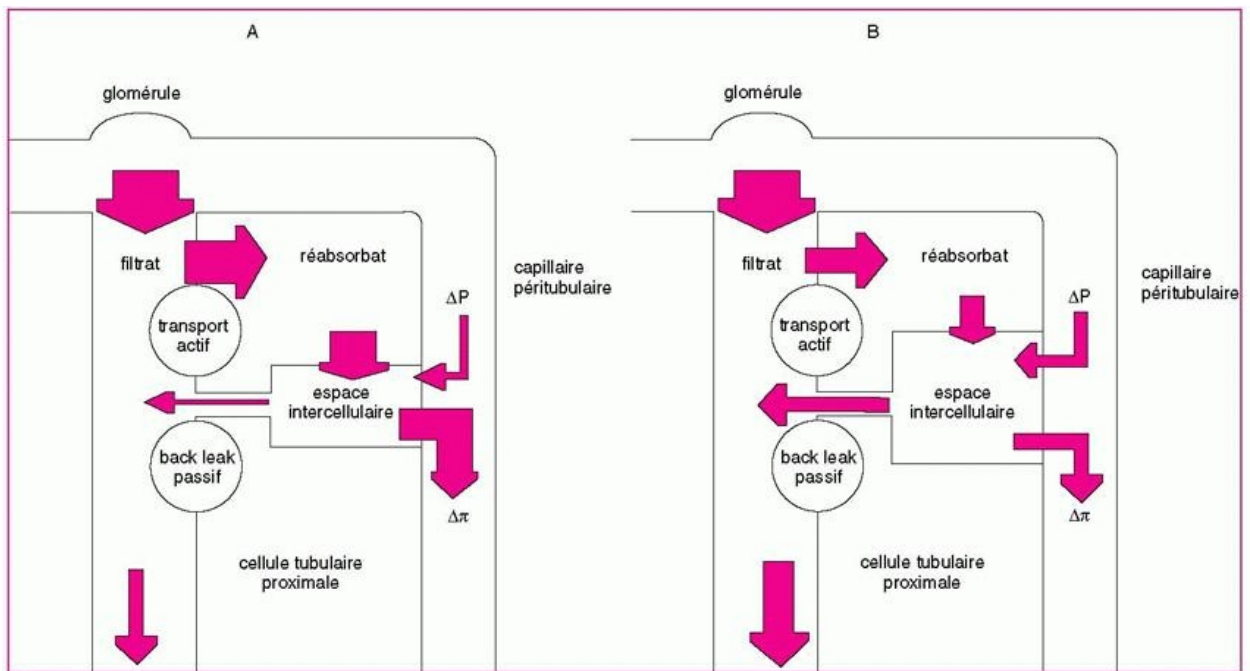


Figure 6.34 Effets des facteurs péritubulaires sur la réabsorption tubulaire proximale. A. situation normale; B. diminution de la concentration des protéines dans le capillaire péritubulaire qui diminue la réabsorption du NaCl en augmentant la rétrodiffusion paracellulaire et/ou en diminuant la réabsorption active transcellulaire.

Le tubule proximal est le siège d'une réabsorption d'eau et d'électrolytes très importante. Il sécrète aussi des substances endogènes ou exogènes. Les transports ioniques sont actifs, comme celui du sodium, ou secondairement actifs, accompagnant l'ion transporté activement, ou se font en sens inverse (contre-transport). Des transports purement passifs peuvent aussi avoir lieu. Les voies de transport sont transcellulaires, à travers le pôle luminal de la cellule tubulaire et le pôle basolatéral, ou paracellulaires au niveau des jonctions et des espaces intercellulaires.

La fonction principale du tubule proximal est la réabsorption du Na^+ . Le moteur de cette réabsorption est le transport actif basolatéral de cation vers le capillaire. La réabsorption de bicarbonate et de glucose, la sécrétion d'ions H^+ sous forme de NH_4^+ sont d'autres fonctions tubulaires essentielles.

La réabsorption d'eau est passive. L'urine, à l'extrémité du tubule proximal, est iso-osmotique au plasma. La balance glomérulotubulaire permet d'ajuster les débits d'eau et de solutés réabsorbés à ceux qui ont été filtrés. Les pressions hydrostatique et colloïdo-osmotique dans le capillaire péritubulaire permettent normalement le transfert passif de l'eau et des solutés réabsorbés du secteur interstitiel vers le capillaire.

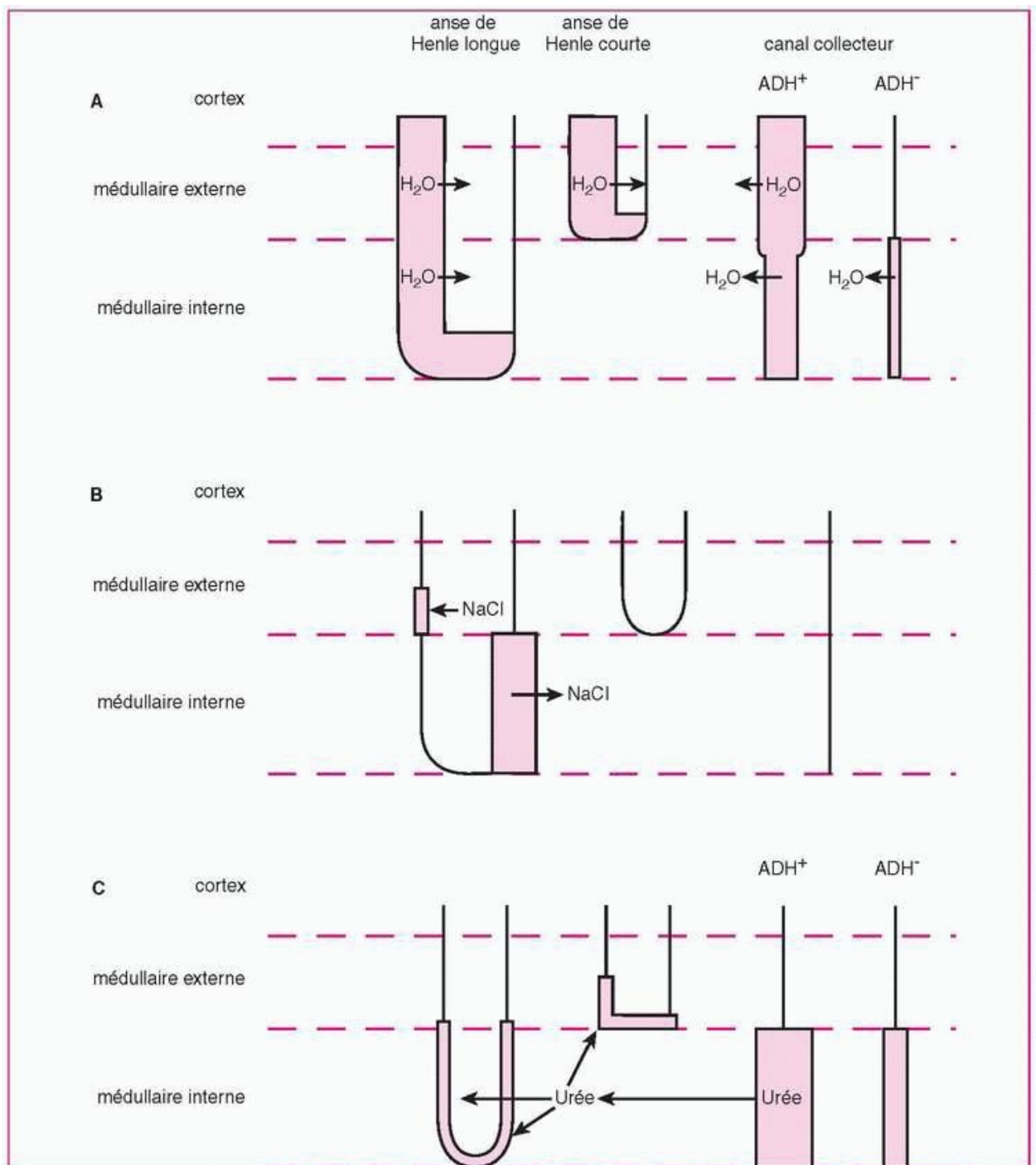


Figure 6.35 Perméabilités à H_2O (A), sodium (B), urée (C) des segments du néphron et flux passifs. La largeur des segments est proportionnelle à leurs perméabilités.

Anse de Henle

L'anse de Henle est située entre la fin du tubule contourné proximal et le début du tubule contourné distal. Elle comprend une branche descendante, pénétrant plus ou moins profondément dans la médulla, et une branche ascendante qui remonte vers le cortex pour rejoindre le tubule distal. On a vu (Fig. 6.20) que cette anse de Henle était différente dans les néphrons superficiels et les néphrons juxtamédullaires. Dans les néphrons superficiels, la

branche descendante de l'anse de Henle est constituée d'une part de la pars recta située dans le cortex et la zone externe de la médullaire externe, d'autre part de la branche descendante fine qui est courte et située dans la partie interne de la médullaire externe. La branche ascendante de l'anse de Henle est constituée exclusivement d'une partie large ascendante qui rejoint le tubule distal à la surface du rein. Pour les néphrons juxtamédullaires, la branche descendante fine est beaucoup plus longue et descend dans la médullaire interne jusqu'à la papille. Ces néphrons juxtamédullaires ont de plus une branche ascendante fine qui rejoint la branche ascendante large dans la médullaire externe (Fig. 6.20).

En terme de réabsorption nette, les anses de Henle (pars recta exclue) sont le siège d'une réabsorption importante (exprimée en% de la quantité filtrée): eau 15%, sodium 30%, potassium 25%, calcium 30%, magnésium 70%, chlore 30%, bicarbonate 15%, NH_4^+ plus de 50%. La réabsorption dans l'anse de Henle n'est pas iso-osmotique puisque l'urine qui pénètre dans la branche descendante est iso-osmotique au plasma et qu'elle est hypo-osmotique par rapport au plasma (150 mosmol/l environ), lorsqu'elle sort de l'anse de Henle.

Il est important de noter qu'il existe, à l'état normal, dans l'interstitium, un *gradient osmotique* corticopapillaire avec une osmolalité croissante du cortex vers la papille, allant de 300 mosmol/l jusqu'à 800 à 1200 mosmol/l chez l'Homme. Ainsi, les branches descendantes fines pénètrent dans un milieu progressivement hypertonique et les branches ascendantes dans un milieu dont l'osmolalité diminue progressivement.

Branche descendante fine

Les branches descendantes fines et courtes des néphrons superficiels, situées dans la médullaire externe (Fig. 6.20), sont très perméables à l'eau (du fait de la présence de canaux membranaires perméables à l'eau, les aquaporines 1), modérément perméables à l'urée et très peu perméables aux autres solutés, au NaCl en particulier (Fig. 6.35). Elles sont essentiellement le siège d'une soustraction passive d'eau, du fait de l'osmolalité interstitielle croissante.

Dans les néphrons juxtamédullaires, la partie de la branche descendante fine située dans la médullaire externe est perméable à l'eau mais aussi modérément perméable aux solutés, ce qui fait qu'en plus de la soustraction d'eau prédominante, il existe une addition de solutés venant du milieu interstitiel (Fig. 6.35). Ces solutés sont ceux qui ont été réabsorbés dans la branche ascendante large de l'anse de Henle (NaCl et NH_4^+) et dans le collecteur médullaire (K^+). Ces solutés sont donc recyclés en permanence dans la médullaire. Les branches descendantes fines et longues des néphrons juxtamédullaires situées dans la médullaire interne sont très perméables à l'eau (aquaporine 1), modérément perméables à l'urée et très peu au NaCl (Fig. 6.35). Il y a donc réabsorption d'eau, due à l'hyperosmolalité croissante du milieu interstitiel. À la pointe de l'anse, l'osmolalité de l'urine est la même que dans les tissus interstitiels environnants, c'est-à-dire entre 800 et 1 200 mosmol/l.

Entre la fin du tubule proximal et la pointe des anses de Henle, les mouvements nets d'eau et de solutés sont les suivants: soustraction prédominante d'eau

(15%), addition plus modérée de sodium, potassium, NH_4^+ , urée, chlore (voir « Recyclage médullaire »). La concentration progressive du fluide dans la branche descendante fine entraîne une alcalinisation progressive du fluide tubulaire. En effet, le bicarbonate, peu diffusible, se concentre progressivement. De 10 mmol/l à la fin du tubule proximal, sa concentration atteint 24 mmol/l à la pointe de l'anse. Le CO_2 , très diffusible, ne se concentre pas et sort de la lumière tubulaire pour s'équilibrer avec le CO_2 de l'interstitium médullaire ($\text{PCO}_2 = 35$ mmHg). Il en résulte une alcalinisation du fluide tubulaire dont le pH passe de 6,8 à la fin du tubule proximal à 7,4 à la pointe de l'anse. En conséquence, une partie des ions ammonium (NH_4^+) du fluide tubulaire se retransforme en NH_3 diffusible qui sort de la branche descendante fine et s'accumule dans la médullaire contribuant en partie au gradient corticopapillaire de NH_3 .

Branche ascendante fine

Située dans la médullaire interne (Fig. 6.20), elle n'existe que dans les néphrons juxtamédullaires; elle est *imperméable* à l'eau, mais perméable aux solutés. Il n'existe pas de transfert actif, mais une réabsorption passive de chlorure de sodium se produit dans cette branche ascendante fine. En effet, d'une part l'épithélium tubulaire est plus perméable au chlorure de sodium qu'à l'urée (Fig. 6.35), d'autre part la concentration de sodium dans la lumière tubulaire est supérieure à celle du milieu interstitiel, contrairement à l'urée dont la concentration est supérieure dans le milieu interstitiel (Fig. 6.41). Dans ces conditions, la sortie passive de chlorure de sodium de la branche ascendante fine est supérieure à l'entrée passive d'urée. Ceci explique que l'osmolalité du fluide tubulaire diminue progressivement depuis la pointe de l'anse. Cette réabsorption passive de NaCl non suivie d'eau augmente la concentration de solutés dans le liquide interstitiel et constitue à ce niveau l'effet élémentaire de création du gradient osmotique corticopapillaire (voir plus loin). Enfin, le NH_4^+ et le K^+ qui sont recyclés dans la pars recta et la branche fine descendante sortent en partie passivement de la branche fine ascendante et contribuent à l'accumulation de NH_4^+ et de K^+ dans la médullaire interne.

Branche ascendante large

Elle est située, pour les néphrons superficiels et juxtamédullaires, dans la médullaire externe (Fig. 6.20) et se prolonge plus ou moins loin dans le cortex selon la localisation du glomérule. La *perméabilité* à l'eau et à l'urée est *nulle* dans cette portion. Il existe une réabsorption de NaCl qui dépend de l'activité de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase de la membrane basolatérale de l'épithélium. Cette réabsorption active de sodium, sans eau, explique que l'osmolalité du fluide tubulaire continue de diminuer pour devenir inférieure à celle du plasma à l'entrée du tubule contourné distal (150 mOsm/l). Cette réabsorption de NaCl participe aussi à l'effet élémentaire de création du gradient osmotique corticomédullaire.

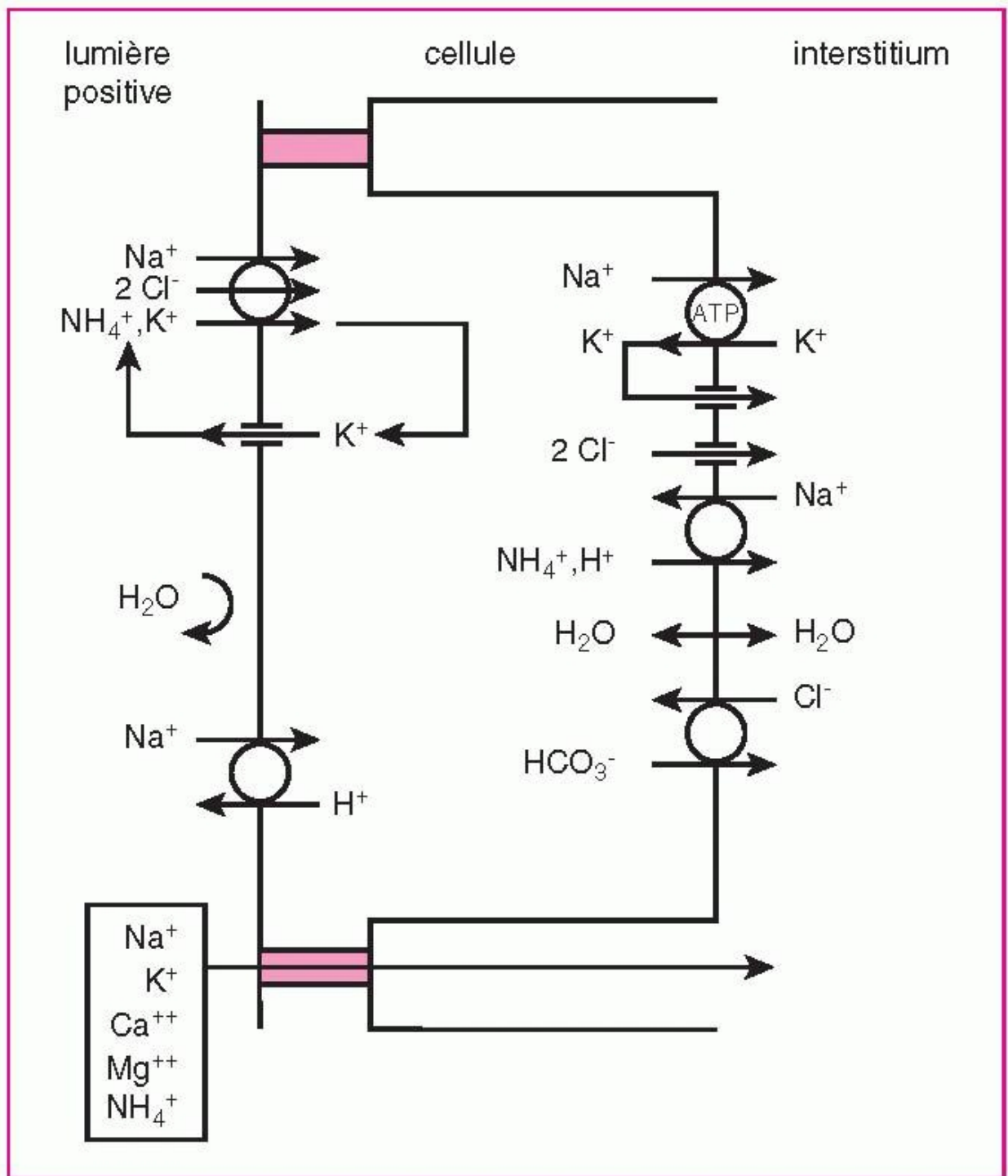


Figure 6.36 Transferts de solutés dans la branche ascendante large de l'anse de Henle.

Le principal système de transport de sodium à travers la membrane apicale est le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, encore appelé NKCC2 ou BSC1, inhibé par le furosémide ou le bumétanide (il assure la réabsorption de 30% du Na filtré) (Fig. 6.36). La quasi-totalité du potassium entrant via ce cotransporteur recycle à travers la membrane apicale via un canal potassium (ROMK), ce qui permet le maintien d'une concentration luminale de potassium suffisante (environ 4 mM) pour assurer le fonctionnement du cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$. En effet, l'inhibition du canal potassium apical (par le barium), qui bloque le recyclage du

potassium, inhibe la réabsorption de NaCl. Il existe également un contretransport apical Na^+/H^+ (isoformes NHE3 et NHE2) qui permet la réabsorption de 10 à 15% du HCO_3^- filtré et seulement de 2% du Na filtré. Dans la membrane basolatérale, le sodium sort de la cellule via la Na^+/K^+ -ATPase, le chlore essentiellement via une conductance chlore et le HCO_3^- via un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. La différence de potentiel transépithéliale (lumière positive de 10 mV) est due aux charges transportées par les conductances potassium apicale et chlore basolatérale. Cette différence de potentiel permet la réabsorption passive par la voie paracellulaire d'une partie du sodium (50% du sodium absorbé), du calcium et du magnésium. La réabsorption paracellulaire de calcium et de magnésium nécessite la présence d'une protéine paracellulaire récemment clonée, la paracelline. En présence de mutations génétiques de la paracelline, la réabsorption de calcium et de magnésium est inhibée. Enfin, la quasi-totalité du NH_4^+ produit et sécrété dans le tubule proximal est réabsorbée: 70% par voie transcellulaire, le NH_4^+ entrant en compétition avec le potassium sur le cotransporteur apical Na^+/K^+ ($\text{NH}_4^+)$ / 2Cl^- , et sortant du côté basolatéral via un échangeur Na^+/H^+ (NHE1 et/ou NHE4) fonctionnant sur le mode $\text{Na}^+/\text{NH}_4^+$, et 30% par voie paracellulaire. Le NH_4^+ ainsi réabsorbé est en partie recyclé par sécrétion dans la branche fine descendante et la pars recta, permettant de créer un gradient interstitiel corticopapillaire de $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ (voir plus loin).

Entre la pointe de l'anse et le début du tubule contourné distal, sont ainsi réabsorbés du chlorure de sodium (35%), du bicarbonate (15%), du calcium (30%), du magnésium (30%), de l'ammonium (plus de 50%). En revanche, il n'y a pas de réabsorption d'eau ni de phosphate inorganique.

Facteurs physiques modifiant la réabsorption de solutés dans l'anse de Henle

La réabsorption de NaCl et de HCO_3^- dans la branche ascendante large est fonction de la quantité délivrée par le tubule proximal, ce qui limite les variations de la quantité de NaCl et de HCO_3^- présentés aux parties plus distales du tubule dont les capacités de réabsorption sont beaucoup plus faibles.

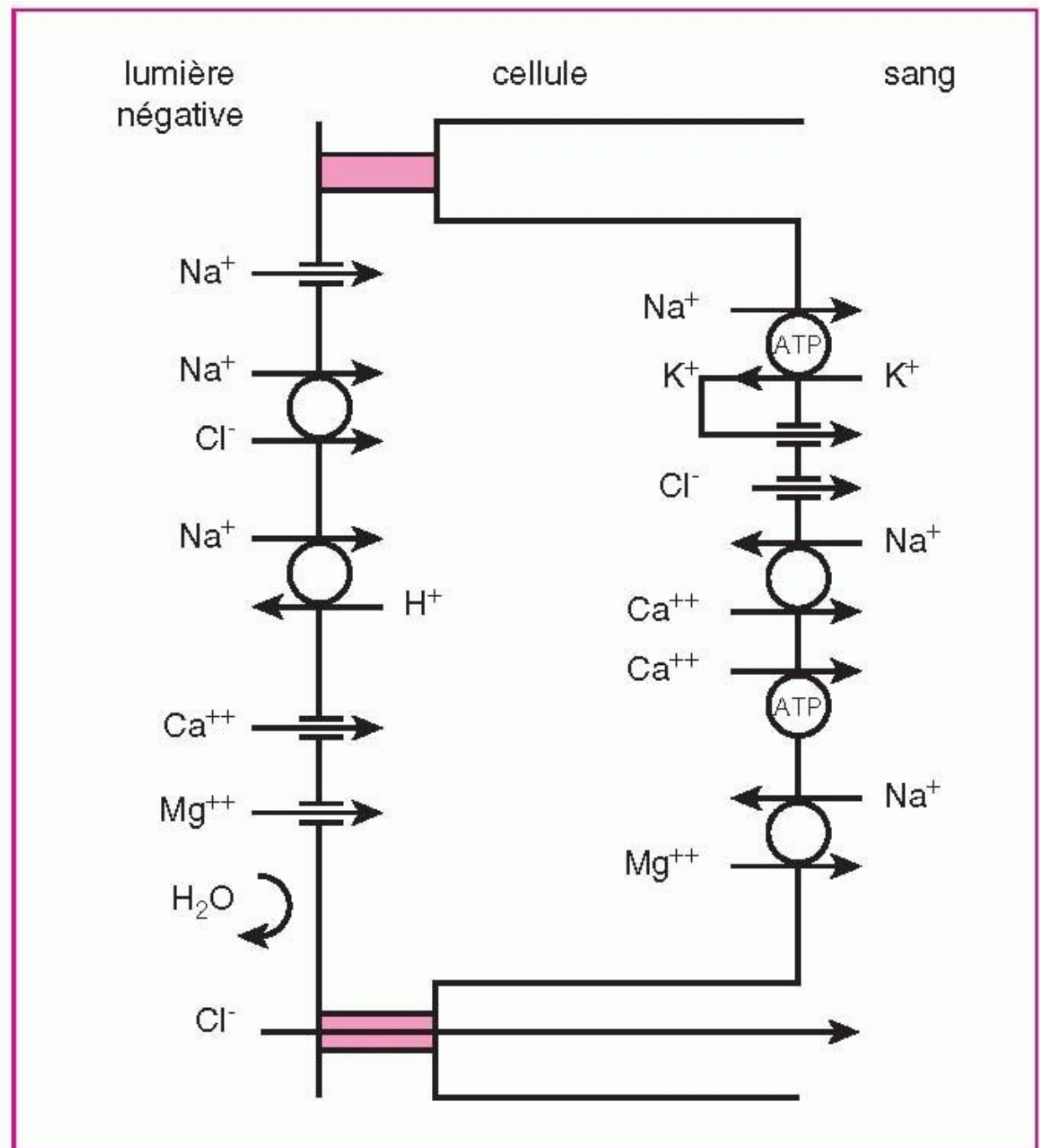
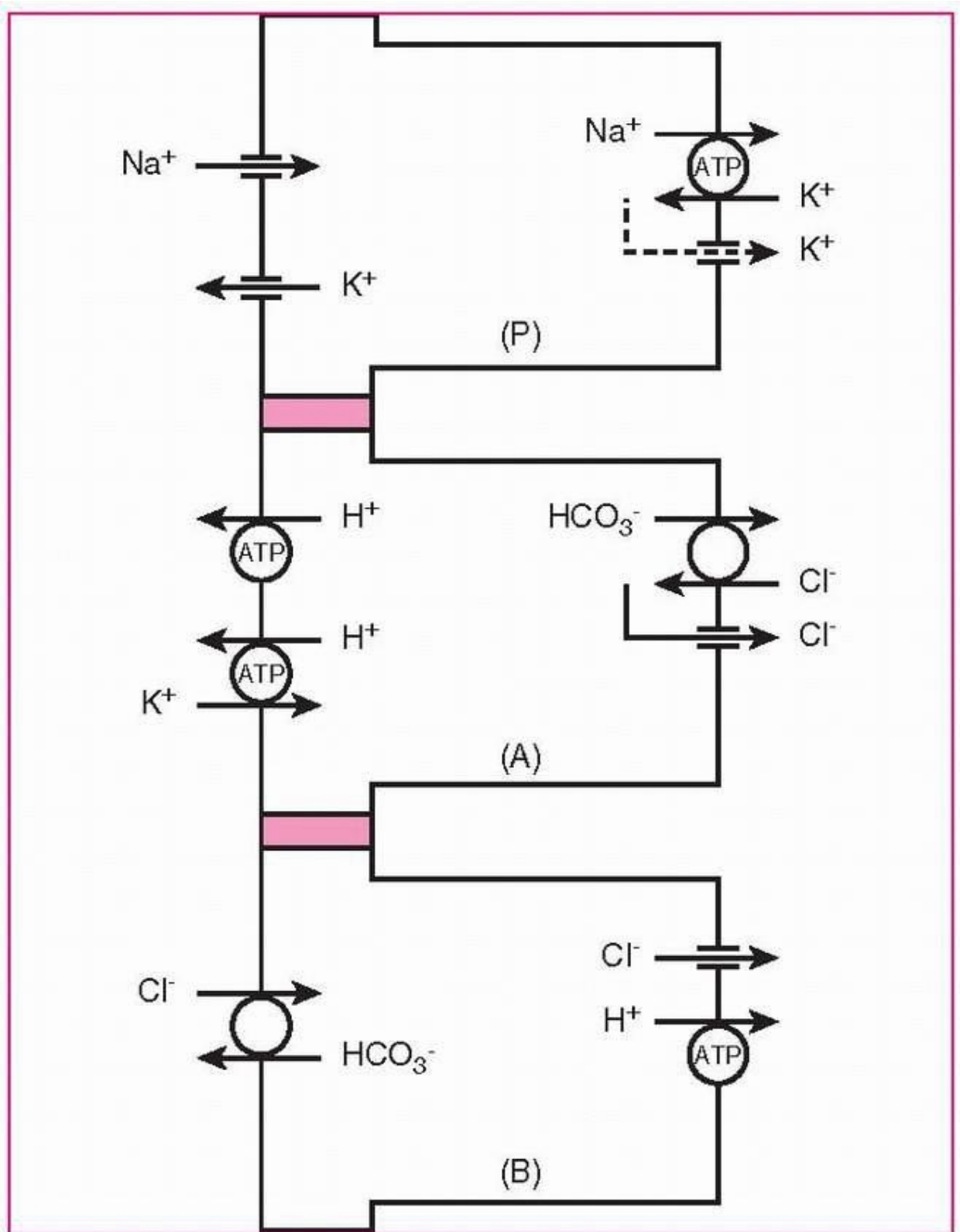


Figure 6.37 Transfert de solutés dans le tubule contourné distal.



large de l'anse de Henle et la jonction de deux de ces segments au début du canal collecteur cortical (Fig. 6.20). Ce segment est hétérogène: la partie initiale est le tube contourné distal proprement dit, la partie moyenne, très brève, le tubule connecteur et la partie terminale, le tubule collecteur initial. L'épithélium du tubule distal a un aspect serré avec des complexes jonctionnels profonds et une résistance électrique élevée, témoignant d'une faible perméabilité de la voie paracellulaire.

Le tube contourné distal proprement dit est fait d'un seul type cellulaire qui est le siège d'un *transport de sodium*. Le sodium pénètre passivement du côté luminal par un canal sodium inhibé par l'amiloride (ENaC) (Fig. 6.37). Ce transport génère une différence de potentiel d'environ 10 mV (lumière négative). Il existe également dans la membrane luminale un cotransport apical $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ électroneutre (NCC ou TSC), inhibé par les diurétiques thiazidiques. Il n'y a pas de sécrétion de potassium, mais il y a une réabsorption active de calcium via un canal calcium apical stimulé par la PTH. Un échangeur Na^+/H^+ apical (isoforme NHE2) permet la réabsorption de HCO_3^- . Le tube contourné distal est impermable à l'eau et à l'urée, expliquant que l'osmolalité diminue par réabsorption de solutés de 150 à 100 mOsm/l. Du côté basolatéral, le sodium sort via la $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$, le chlore via une conductance, le calcium via une $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$ et un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$.

Le tubule connecteur et le tubule collecteur initial sont constitués de deux types cellulaires, les cellules principales et les cellules intercalaires (Fig. 6.38). D'une part, les *cellules principales* sont le siège de la réabsorption de sodium et de la sécrétion de potassium. Elles réabsorbent du sodium de manière électrogénique à travers un canal sodium inhibé par l'amiloride (ENaC). Cette réabsorption de Na^+ est responsable d'une différence de potentiel transépithéliale (lumière négative). La sécrétion de potassium est la résultante de deux étapes: *entrée active de K^+* provenant du capillaire par le pôle basal de la cellule tubulaire couplée à la sortie active du sodium ($\text{Na}:\text{K ATPase}$) et *sortie passive* de la cellule vers la lumière tubulaire à travers un canal potassium (ROMK), permise par un gradient électrochimique favorable.

D'autre part, les *cellules intercalaires*, elles-mêmes de deux types, A et B, sont spécialisées dans la *sécrétion d'ions H^+ ou HCO_3^-* (Fig. 6.38). Les cellules de type A sécrètent des ions H^+ . Le transfert d'ions H^+ de la cellule dans la lumière tubulaire se fait par une pompe primaire ($\text{H}^+ \text{ATPase}$). La sortie de bicarbonate du côté périlitubulaire se fait par un échange $\text{Cl}^-\text{HCO}_3^-$. Les $\text{H}^+ \text{ATPases}$ se trouvent dans les parois des vésicules d'endocytose cytoplasmiques qui viennent s'insérer dans la membrane luminale et s'ouvrir pour libérer les ions H^+ dans la lumière tubulaire. Il existe également une pompe primaire $\text{H}^+\text{-K}^+ \text{ATPase}$ sécrétant un ion H^+ en échange d'un ion K^+ réabsorbé. Les cellules de type B sont le siège d'une sécrétion de bicarbonate par un échange $\text{Cl}^-\text{HCO}_3^-$ apical et d'une sortie active d'ions H^+ du côté basolatéral. Il existe dans ces cellules une conductance basolatérale permettant une réabsorption transcellulaire de chlore. En cas d'acidose métabolique, l'activité des cellules intercalaires A prédomine; en cas d'alcalose métabolique, le type cellulaire B est plus actif.

La réabsorption de Cl est passive, intercellulaire, liée à la lumière négative, et

transcellulaire par les cellules intercalaires de type B. Il existe aussi dans ce segment une réabsorption transcellulaire active de calcium et de magnésium. En présence d'hormone antidiurétique (ADH), le tubule connecteur et collecteur initial devient très perméable à l'eau via l'insertion de canaux à eau (aquaporine 2) dans la membrane apicale et la réabsorption d'eau est importante (environ 80% de la quantité d'eau délivrée, soit environ 5 à 10% de l'eau filtrée), l'urine devenant iso-osmotique au plasma au début du canal collecteur cortical.

Dans l'ensemble du tubule distal, il existe, en pourcentage des quantités filtrées, une réabsorption de sodium et de chlore (environ 3%), de calcium (4 à 5%), de magnésium (9 à 10%), une sécrétion de potassium (5%) et d'ions H^+ qui sert à réabsorber 6% environ du bicarbonate filtré et à former une faible quantité du NH_4^+ à partir du NH_3 produit par les cellules. Il n'y a pas de formation significative d'acidité titrable car le pH tubulaire diminue peu.

Facteurs physiques modifiant la réabsorption de solutés dans le tubule distal

Dans le tubule contourné distal proprement dit, la réabsorption de $NaCl$ et de HCO_3^- est fonction de la quantité délivrée par l'anse de Henle, ce qui permet de limiter les variations de la quantité de $NaCl$ et de HCO_3^- délivrée au canal collecteur.

Dans le tubule connecteur et collecteur initial, la réabsorption de sodium est aussi fonction de la quantité délivrée, mais en partie seulement, car c'est à ce niveau qu'a lieu la régulation hormonale fine de la réabsorption de $NaCl$ et donc de l'excrétion urinaire, sous l'influence de plusieurs hormones systémiques et/ou locales, aldostérone, endothéline, mono-oxyde d'azote. Une augmentation du débit tubulaire stimule la sécrétion de potassium en diminuant la concentration luminale de potassium. Une augmentation de la quantité délivrée de sodium augmente la concentration luminale de sodium qui stimule l'entrée de sodium dans la cellule, dépolarise la cellule et augmente la sécrétion tubulaire de potassium via ROMK apical. Une augmentation de la réabsorption de sodium via ENaC stimule aussi la sécrétion d' H^+ via la H^+ -ATPase électrogénique, en dépolarisant la cellule tubulaire et/ou en augmentant l'électronégativité tubulaire.

Ainsi, une diminution de la réabsorption de sodium dans le tubule proximal et/ou l'anse de Henle entraîne une augmentation de la concentration de sodium et du débit d'eau présentés au tubule distal, ce qui stimule la réabsorption de sodium et la sécrétion de potassium et d'ions H^+ . À l'inverse, une diminution importante de l'apport de sodium et d'eau au tubule distal entraîne une diminution de la réabsorption du sodium, de la sécrétion de potassium et d'ions H^+ .

Entre l'anse de Henle et le canal collecteur cortical, le tube distal est un segment hétérogène. Dans sa première partie (tubule contourné distal), le sodium est réabsorbé activement ainsi que le calcium. Les deux parties suivantes (tubule connecteur et collecteur initial) comprennent:

- des cellules principales, où s'effectue une réabsorption de Na^+ avec sécrétion

de K^+ dépendant de l'activité de la pompe Na^+-K^+ ATPase au pôle basal de la cellule;

- des cellules intercalaires spécialisées soit dans la sécrétions d'ions H^+ , soit d' HCO_3^- . L'hormone antidiurétique augmente la perméabilité à l'eau dans les parties terminales du tube distal, alors que l'aldostérone augmente la perméabilité luminale au sodium et au potassium, l'activité des pompes Na^+-K^+ , et la sécrétion d' H^+ .

Du fait de la réabsorption d'eau, l'urine devient isoosmotique au plasma dans la partie terminale de ce segment.

Canaux collecteurs

Canal collecteur cortical

Le canal collecteur cortical fait suite à la jonction de deux tubules collecteurs corticaux initiaux (Fig. 6.20). L'épithélium du canal collecteur cortical a des propriétés identiques à celles du tubule collecteur initial (Fig. 6.38) et développe une différence de potentiel transépithéliale (lumière négative). Ainsi, la réabsorption du sodium continue, la sécrétion de potassium également. La sécrétion d' H^+ diminue le pH tubulaire, permettant la formation de NH_4^+ par combinaison d' H^+ au NH_3 sécrété, provenant de l'interstitium, et la formation d'acidité titrable.

Le canal collecteur cortical chemine dans les rayons médullaires du cortex rénal, où une hyperosmolalité interstitielle est déjà présente. Ainsi en présence d'ADH, qui rend le collecteur cortical perméable à l'eau via l'aquaporine 2, mais non à l'urée (Fig. 6.35), le fluide tubulaire commence à devenir hyperosmotique par réabsorption d'eau et la concentration tubulaire d'urée s'élève.

Canal collecteur médullaire externe

Dans ce segment, les cellules principales disparaissent progressivement pour laisser place à des cellules sécrétrices d' H^+ (cellules voisines des cellules intercalaires de type A). Il n'y a donc plus de réabsorption active de sodium ni de sécrétion active de potassium. Seuls des mouvements passifs de sodium et de potassium, dépendants des gradients de concentration transépithéliaux, sont possibles.

La sécrétion d'ions H^+ par l'intermédiaire de la H^+ ATPase électrogénique continue, ce qui explique l'apparition d'une différence de potentiel transépithéliale lumière positive. Dans ce segment, l'abaissement important du pH du fluide tubulaire à une valeur d'environ 5,5 permet la formation d'une partie importante de NH_4^+ par combinaison d' H^+ et de NH_3 sécrété provenant de l'interstitium. Une H^+-K^+ ATPase est présente dans ce segment mais peu ou pas active en situation normale. En présence d'ADH, ce segment devient perméable à l'eau mais non à l'urée, et le fluide tubulaire continue à devenir hyperosmotique par soustraction d'eau, et la concentration tubulaire d'urée continue de s'élever (Fig. 6.35).

Canal collecteur médullaire interne

Le canal collecteur médullaire interne est responsable de la composition de l'urine terminale. Il n'y a qu'un seul type cellulaire. Dans la partie initiale, les perméabilités constitutives à l'eau et à l'urée sont spontanément très faibles (Fig. 6.35). Mais *en présence d'ADH, la perméabilité à l'eau est considérablement augmentée* alors qu'elle reste basse pour l'urée. L'ADH est donc responsable d'une absorption d'eau par ce segment par équilibration osmotique avec l'interstitium médullaire hypertonique, pendant que l'urée continue de se concentrer progressivement. Dans la partie terminale du canal collecteur médullaire interne, l'ADH augmente beaucoup la *perméabilité épithéliale à l'urée* (via un transporteur apical UT1). L'ADH permet donc, à ce niveau, une réabsorption d'urée de manière que les concentrations d'urée s'équilibrent dans le canal collecteur et le tissu interstitiel médullaire à une valeur élevée. Cette réabsorption prédominante d'urée participe de manière importante à l'hyperosmolalité de la médullaire interne.

Le canal collecteur médullaire interne est également un *site d'acidification de l'urine*. Ici, les cellules sont responsables d'une sécrétion de protons probablement réalisée par la H^+ ATPase et indépendante du gradient de sodium. C'est à ce niveau que le pH urinaire peut diminuer jusqu'à une valeur minimale inférieure ou égale à 5 et qu'une partie importante du NH_4^+ est formée. En effet, l'accumulation de NH_3 dans la médullaire interne crée un gradient de diffusion entre l'interstitium médullaire et l'urine du canal collecteur. Le NH_3 , qui diffuse ainsi dans le canal collecteur, est transformé immédiatement en NH_4^+ , du fait du pH urinaire très bas résultant de la sécrétion d'ions H^+ . Le canal collecteur médullaire interne terminal est également le site d'une réabsorption de sodium via un canal sodium apical, inhibé par l'amiloride (la différence de potentiel transépithéliale est nulle du fait des deux transports électrogéniques de Na^+ et d' H^+ de sens opposés).

Dans l'ensemble du canal collecteur cortical et médullaire, il existe, en pourcentage des quantités filtrées, une réabsorption de 1 à 2% du NaCl, 10% d'urée et 10% d'eau en présence d'ADH, une sécrétion de 5% de potassium, et une sécrétion d' H^+ , qui assure la formation et l'excrétion urinaire nette d'acide (acidité titrable et NH_4^+).

Le canal collecteur, situé entre le tube distal et les calices, est un segment hétérogène. Dans sa partie corticale, sa fonction est identique à celle du tubule collecteur initial. Dans sa partie médullaire externe, la sécrétion active d'ions H^+ persiste et devient la fonction principale; en revanche, les échanges actifs de sodium et de potassium diminuent pour faire place à des échanges passifs. L'aldostérone n'a plus d'effet que sur la sécrétion d' H^+ .

Dans la partie initiale médullaire interne du collecteur, l'hormone antidiurétique a une action maximale sur la perméabilité à l'eau, alors que celle de l'urée n'est pas modifiée. Il en résulte une réabsorption d'eau et une concentration de l'urée. Cette dernière va pouvoir être modulée par la partie terminale du collecteur (papillaire) où la perméabilité à l'urée est contrôlée par l'hormone antidiurétique. Les cellules du collecteur de la médullaire interne terminent le

processus de réabsorption de Na^+ et d'acidification de l'urine dont le pH peut baisser jusqu'à une valeur d'environ 5.

Organisation régionale du néphron

L'organisation architecturale du néphron permet le contrôle indépendant de l'excrétion de l'eau et des substances dissoutes.

La dilution progressive de l'urine dans la branche ascendante de l'anse de Henle permet d'éliminer la charge osmotique quotidienne dans une grande quantité d'eau si les apports hydriques sont importants (absence de sécrétion d'ADH et canal collecteur imperméable à l'eau) et, à l'inverse, l'existence du gradient osmotique corticopapillaire interstitiel permet la réabsorption d'eau dans le canal collecteur et donc l'excrétion de la charge osmotique quotidienne dans une très faible quantité d'eau si les apports hydriques sont faibles (stimulation de la sécrétion d'ADH et perméabilité du canal collecteur à l'eau).

Mécanisme de création du gradient osmotique corticopapillaire

Les anses de Henle fonctionnent comme un système de *multiplication de concentration à contre-courant*. Les néphrons superficiels ont une anse de Henle courte dont la pointe est à la jonction médullaire externe-médullaire interne. Ce mécanisme est expliqué sur la figure 6.39 où le déplacement du fluide tubulaire et les mécanismes de transfert dans le temps sont dissociés artificiellement. Initialement, au temps 0, l'urine s'écoule et l'osmolalité, de 300 mosmol/l (a) en tout point de l'anse de Henle, est identique à celle du fluide tubulaire proximal et de l'interstitium. On immobilise ensuite la colonne d'urine. La branche ascendante, imperméable à l'eau, est alors le siège d'un transfert actif de NaCl constituant à chaque niveau l'effet élémentaire qui aboutit à la création d'une différence transépithéliale de concentration (b). La branche descendante étant largement perméable à l'eau, il s'y produit une soustraction nette d'eau, jusqu'à équilibration de l'osmolalité interstitielle. Une différence de concentration de 150-200 mosmol est ainsi créée entre lumière de la branche ascendante et l'interstitium. Les mécanismes de transfert sont alors stoppés et on laisse l'urine s'écouler (c). Lorsque l'on stoppe de nouveau la colonne urinaire et que l'on laisse l'effet élémentaire se produire, une nouvelle différence de concentration entre lumière tubulaire et interstitium apparaît (d), etc. L'effet progressif de multiplication de concentration à contre-courant aboutit à la situation suivante (Fig. 6.40) : 1) il se constitue un gradient corticomédullaire osmotique progressif dans l'interstitium avec une branche descendante dont l'osmolalité est équilibrée avec l'interstitium. L'osmolalité de la branche fine descendante et de l'interstitium à la jonction médullaire externe-médullaire interne est à 600 mmol/l, constituée quasi-exclusivement de NaCl (290 mmoles soit 580 mosmol) et d'urée (20 mmol/l); 2) une dilution progressive de l'urine le long de la branche ascendante de l'anse de Henle permet à cette urine de sortir hypo-osmotique par rapport au plasma (150 mosmol/l). Le moteur de la création du gradient corticopapillaire est l'*effet élémentaire de réabsorption de NaCl sans eau*, via le cotransporteur apical $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ dans la branche ascendante large de l'anse de Henle. Si ce transporteur est inhibé (exemple de l'administration de furosémide), le gradient corticomédullaire disparaît.

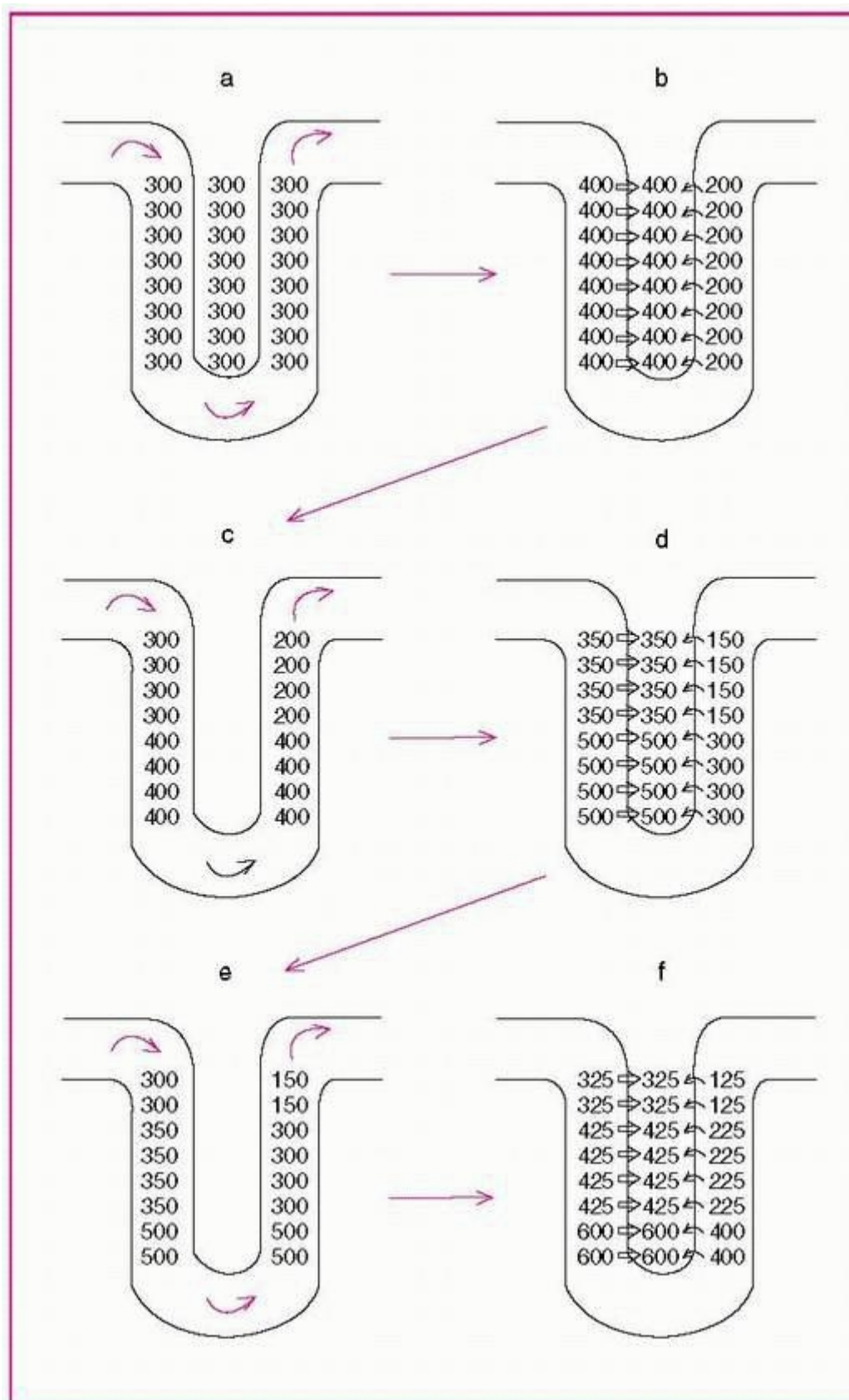


Figure 6.39 Système de multiplication à contre-courant dans l'anse de Henle courte des néphrons superficiels.

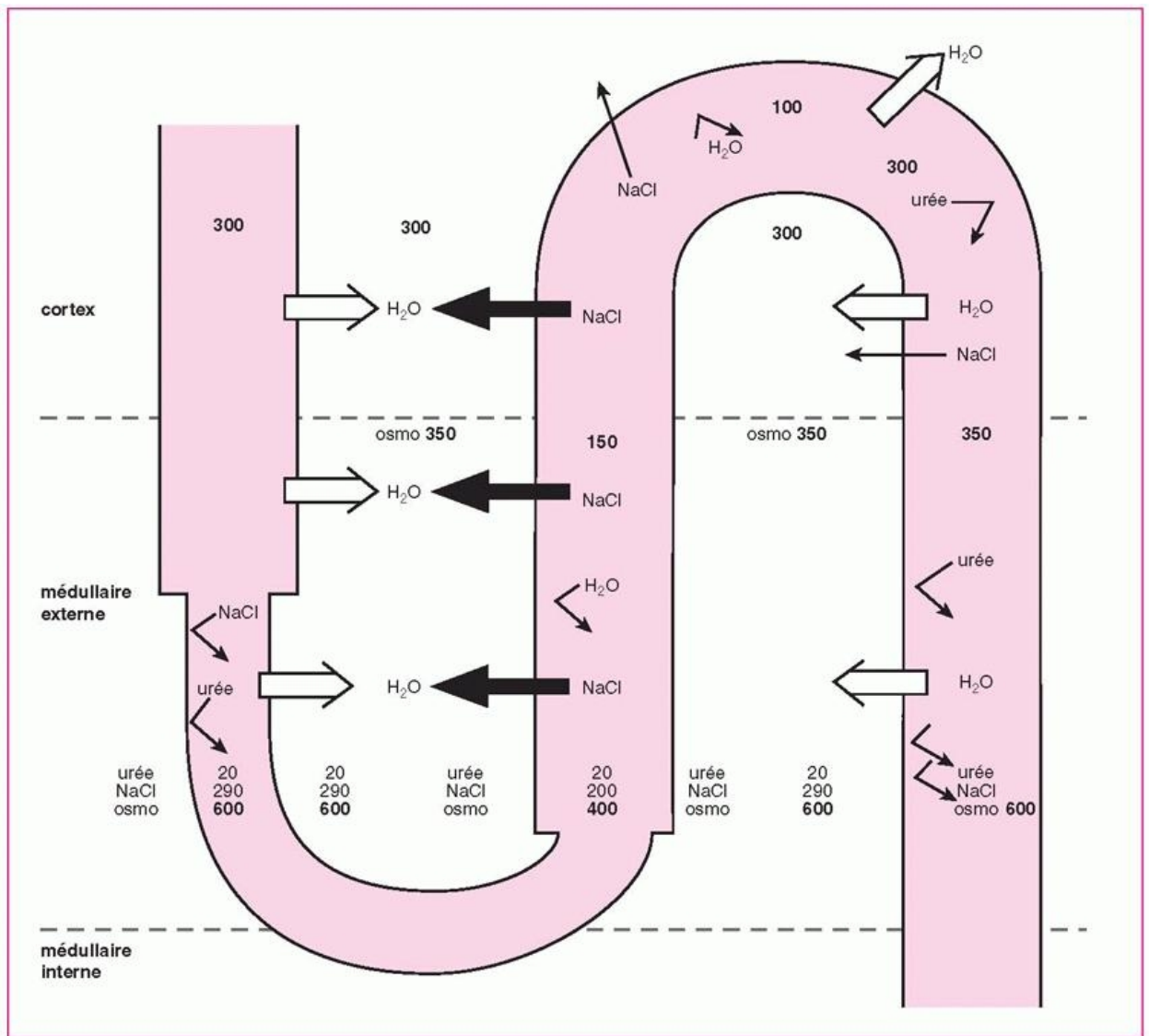


Figure 6.40 Transport de NaCl , urée, H_2O dans les anses courtes de Henle et le canal collecteur cortical et médullaire externe. Flèches blanches: transports passifs; flèches pleines: transports actifs.

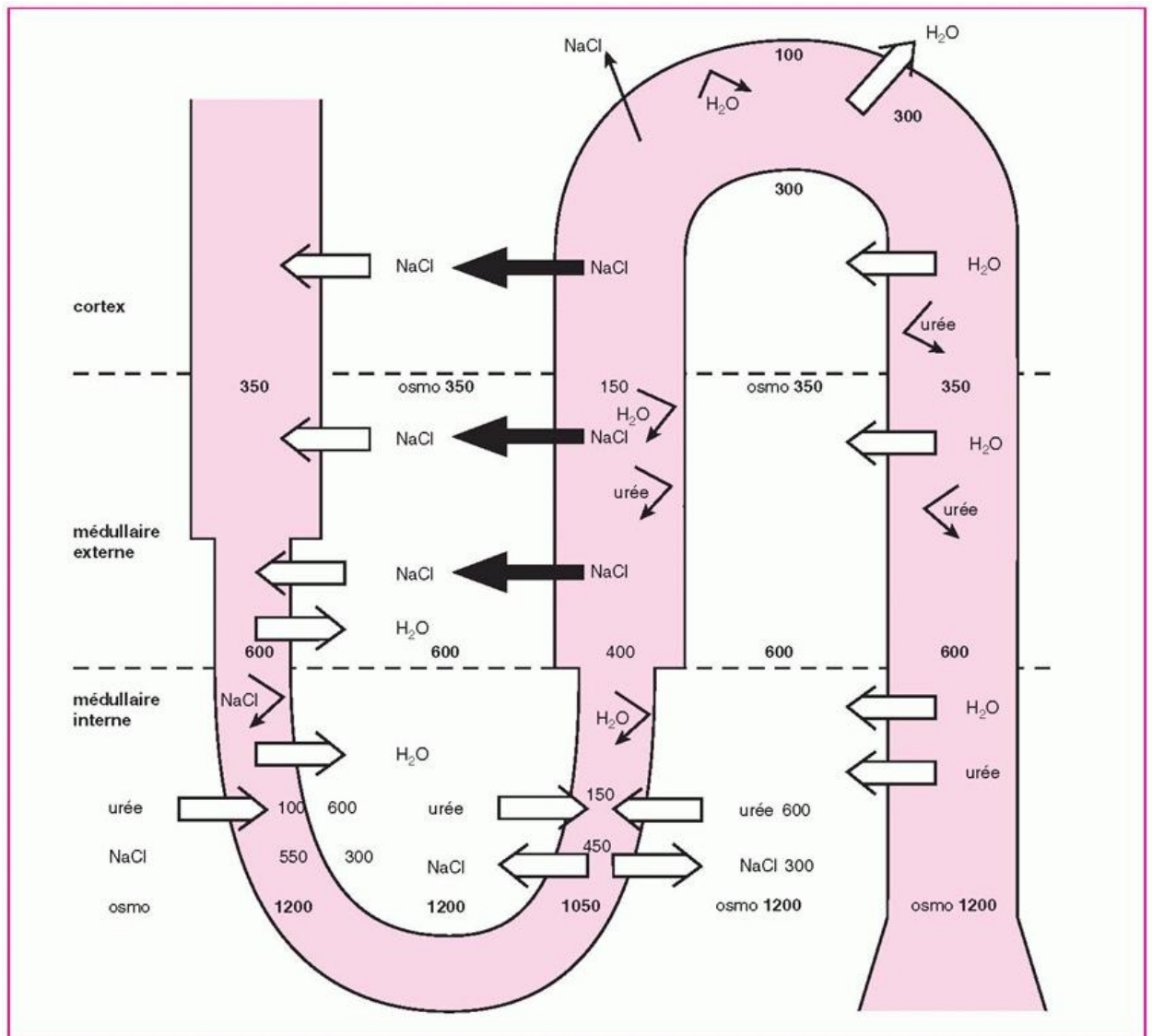


Figure 6.41 Transports de NaCl , H_2O , urée dans les anses longues de Henle et le canal collecteur. Flèches blanches: transports passifs; flèches pleines: transports actifs.

L'anse de Henle des néphrons juxtamédullaires est remarquable par l'existence de branches fines descendantes et ascendantes dans la médulla interne (Fig. 6.41). En restriction hydrique, dans l'interstitium médullaire interne, la concentration d'urée s'élève jusqu'à 600 mmol/l, alors que la concentration de NaCl reste stable à 300 mmol/l soit 600 mOsm/l, ce qui correspond à une osmolalité totale de 1 200 mOsm/l. Le mécanisme élémentaire de la réabsorption de NaCl sans eau dans la branche ascendante fine médullaire interne imperméable à l'eau est probablement passif, dans la mesure où l'activité de la Na^+/K^+ -ATPase basolatérale est faible et où il n'a pas été trouvé de transporteur apical de NaCl . Dans les canaux collecteurs cortical et médullaire externe, perméables à l'eau mais non à l'urée, en présence d'ADH, l'eau est réabsorbée et l'urée se concentre progressivement. Le canal collecteur médullaire interne, en présence d'ADH, devient perméable à l'eau mais aussi à l'urée, qui est réabsorbée et s'équilibre de part et d'autre de la paroi du canal collecteur à 600 mmoles ou 600 mOsm/l. La branche descendante fine dans la

médullaire interne est très perméable à l'eau, modérément perméable à l'urée et imperméable au NaCl. La concentration d'urée dans l'interstitium médullaire interne (600 mOsm/l) étant très supérieure à celle de la branche fine descendante (100 mOsm/l), l'eau est réabsorbée et le NaCl qui a été ajouté dans la branche fine descendante dans la médullaire externe se concentre et devient à la pointe de l'anse très supérieur (550 mmol/l) à la concentration de NaCl interstitielle (300 mmol/l). Ainsi, dans la branche ascendante fine médullaire interne, très perméable au NaCl, modérément perméable à l'urée, et imperméable à l'eau, le NaCl est réabsorbé de manière importante, et l'urée entre passivement en quantité moins importante que le NaCl ne sort. Le résultat net est une dilution progressive de l'urine dans ce segment, et le maintien d'une concentration de NaCl relativement élevée dans l'interstitium médullaire interne (300 mmol/l) (résultat de la réabsorption de NaCl sans eau dans la branche fine ascendante et de l'effet de dilution du milieu interstitiel résultant de la réabsorption d'eau dans le canal collecteur. On voit ainsi que, en restriction hydrique, le rein peut excréter dans un faible volume d'eau une quantité de NaCl et d'urée égale aux apports de NaCl et à la production d'urée de l'organisme.

Il faut noter que le gradient osmotique interstitiel corticopapillaire est maximal en situation de restriction hydrique (1 200 mOsm/l), et diminue en situation de surcharge hydrique (600 mOsm/l), du fait d'une réabsorption d'eau dans le canal collecteur médullaire interne paradoxalement plus importante dans cette dernière situation, ce qui dilue les solutés de l'interstitium. En effet, en situation de restriction hydrique, en présence d'ADH, 95% de l'eau délivrée sont réabsorbés dans les canaux collecteurs corticaux et médullaires externes, ce qui concentre le fluide tubulaire. Ainsi, dans le canal collecteur médullaire interne très perméable à l'eau en présence d'ADH, la réabsorption d'eau est faible, du fait d'un gradient osmotique transépithélial modéré. En situation de surcharge hydrique, en l'absence d'ADH, les canaux collecteurs corticaux et médullaires externes sont imperméables à l'eau et le fluide tubulaire présenté au canal collecteur médullaire interne reste très dilué (environ 80 mOsm/l). La présence d'une perméabilité à l'eau constitutive en l'absence d'ADH dans ce segment, et d'un gradient osmotique transépithélial très supérieur à la situation de restriction hydrique, explique qu'il existe une réabsorption d'eau plus importante qui vient diluer les solutés de l'interstitium médullaire interne. Cette réabsorption d'eau reste cependant faible vis-à-vis du débit urinaire très important, avec une faible concentration urinaire de NaCl et d'urée permettant de maintenir une excrétion de NaCl et d'urée égale respectivement aux apports de NaCl et à la production d'urée.

Mécanismes de maintien du gradient osmotique corticopapillaire interstitiel

Deux phénomènes majeurs permettent de maintenir le gradient osmotique corticopapillaire. D'une part, *les vasa recta cheminent parallèlement aux anses de Henle*, réalisant des anses vasculaires, ce qui permet un échange à contre-courant d'eau et de solutés (Fig. 6.42). En effet, l'osmolalité du plasma sanguin venant du cortex (300 mosmol/l) et circulant dans les vasa recta descendants s'équilibre progressivement avec l'osmolalité interstitielle plus élevée, les solutés diffusant dans le capillaire et l'eau le quittant. Ces mouvements tendent à

diminuer le gradient osmotique corticopapillaire. Cependant, après la pointe de l'anse, lorsque le sang circule dans les vasa recta ascendants, les mouvements inverses sont observés avec entrée d'eau dans le capillaire et sortie de substances dissoutes du capillaire. Ces mouvements inverses restaurent le gradient osmotique corticopapillaire. Le résultat net est donc le maintien du gradient osmotique corticopapillaire par ce système d'échanges à contre-courant entre les vasa recta. En fait, le débit total dans les vasa recta ascendants est supérieur à celui existant dans les vasa recta descendants. Ceci est expliqué par le fait que l'eau soustraite de la branche descendante fine de l'anse de Henle et du canal collecteur médullaire est évacuée de la médullaire par les vasa recta ascendants.

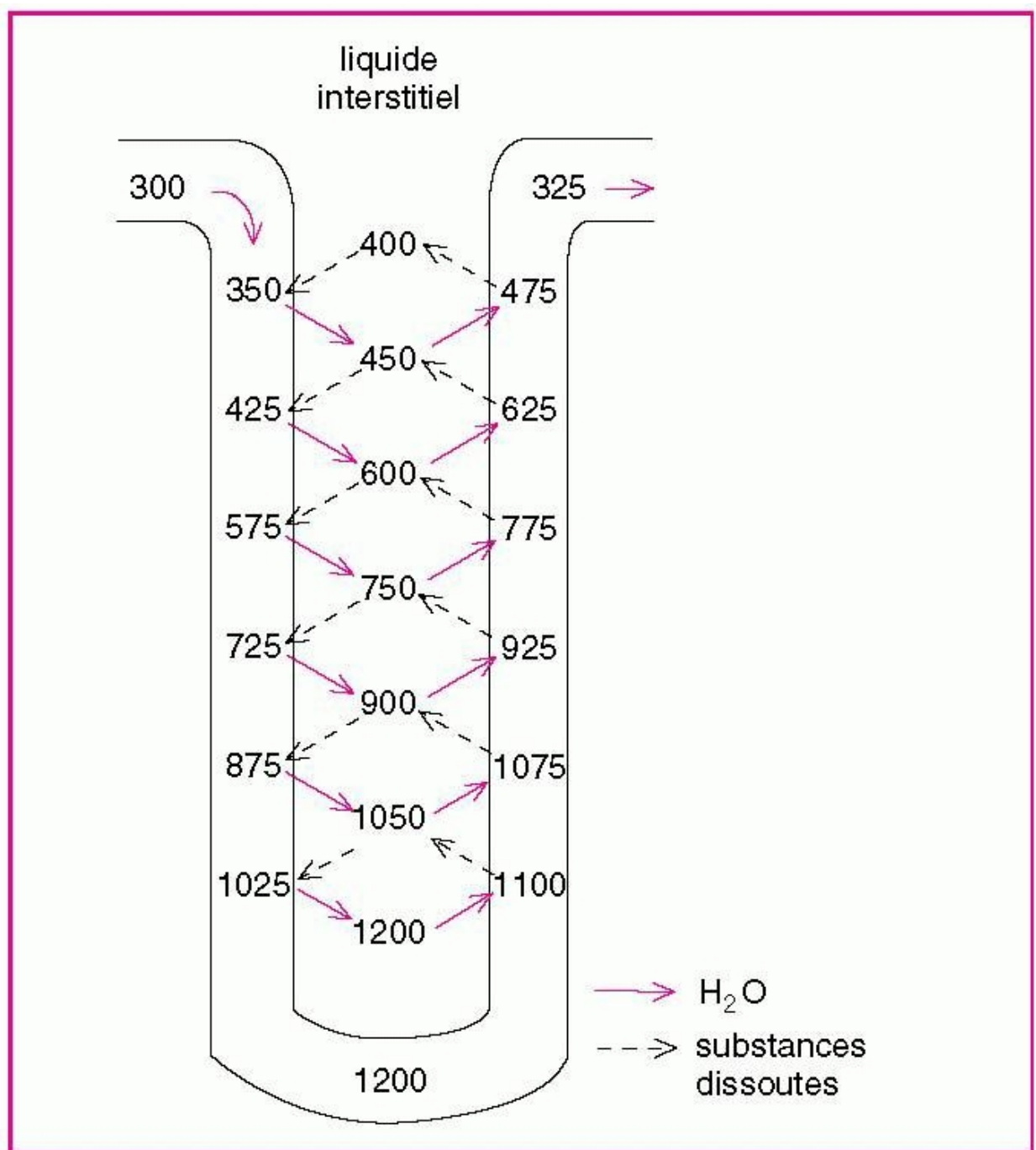


Figure 6.42 Échanges passifs d'eau et de substances dissoutes à contre-courant

dans les vasa recta.

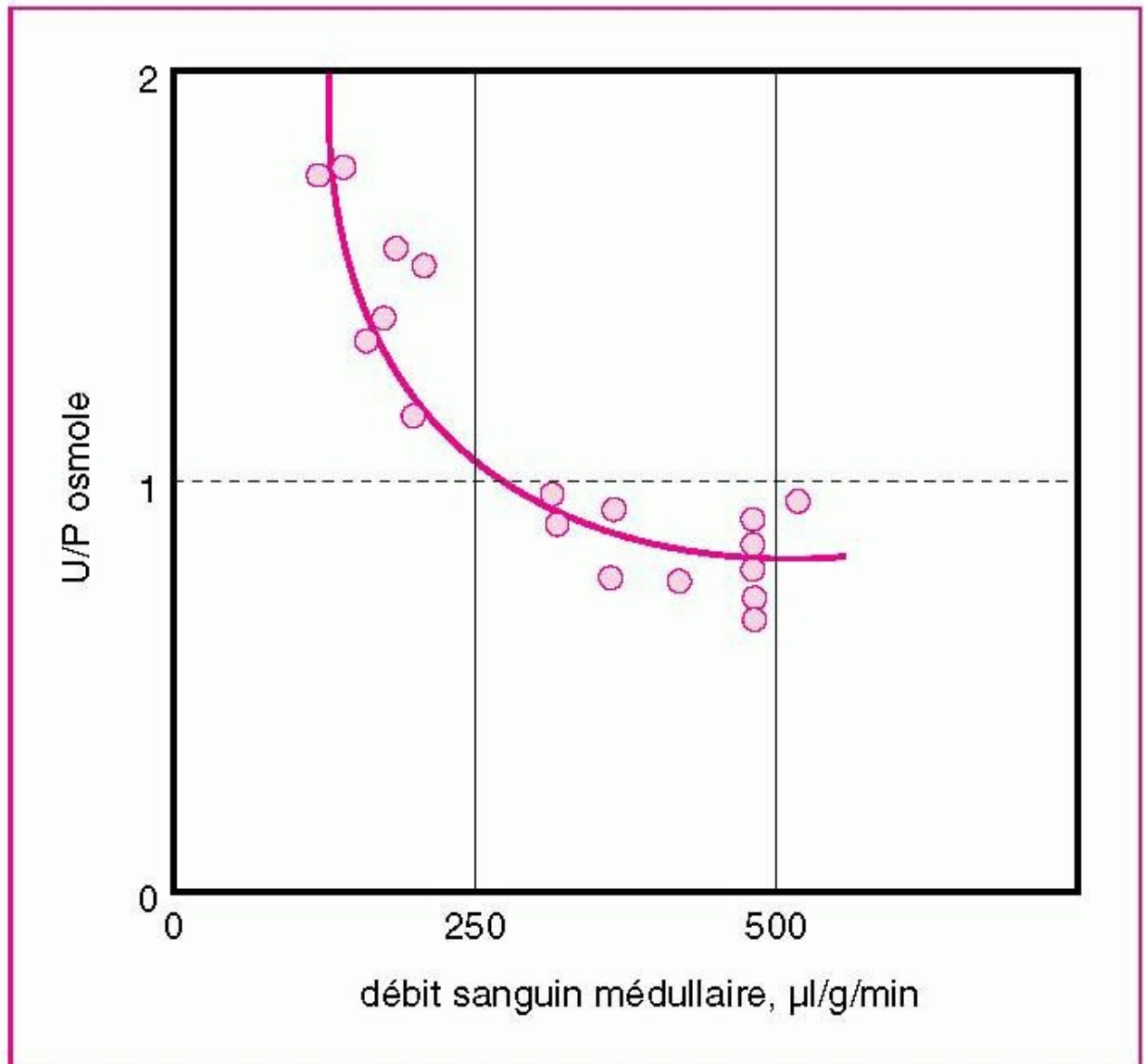


Figure 6.43 Évolution du rapport osmolalité urinaire (U) sur osmolalité plasmatique (P) en fonction du débit sanguin médullaire.

D'autre part, le faible débit sanguin dans les vasa recta est nécessaire à l'efficacité du système d'échange à contre-courant. Par exemple, une augmentation importante du débit dans les vasa recta va dissiper le gradient osmotique corticopapillaire (Fig. 6.43). En effet, dans ce cas, l'osmolalité dans les vasa recta descendants n'a pas le temps de s'équilibrer avec l'hyperosmolalité médullaire. Les vasa recta ascendants auront une osmolalité à la pointe de l'anse inférieure à l'osmolalité médullaire, l'eau va continuer à sortir des vasa recta ascendants et les solutés vont continuer à entrer dans les vasa recta ascendants. Le résultat sera une dissipation progressive du gradient osmotique corticopapillaire. Inversement, une diminution du débit sanguin dans les vasa recta va augmenter l'efficacité du système d'échange à contre-courant et va permettre de créer un gradient osmotique corticopapillaire maximal. Cet effet est observé en restriction hydrique lorsque la sécrétion d'ADH

ou arginine vasopressine, qui diminue le débit sanguin médullaire, est augmentée.

Recyclage médullaire des solutés autres que NaCl

Le recyclage médullaire est constitué par l'entrée de solutés dans la pars recta et les branches descendantes fines longues de l'anse de Henle, en provenance de la branche ascendante de Henle (Na^+ , Cl^- , NH_4^+), et du canal collecteur médullaire (K^+ et urée). Cela permet de réguler la concentration de ces solutés dans l'interstitium médullaire interne en fonction de la concentration dans le canal collecteur, de manière à maintenir un gradient plus ou moins fixe entre interstitium et fluide tubulaire nécessaire au maintien de l'excrétion urinaire de ces solutés quel que soit le débit urinaire.

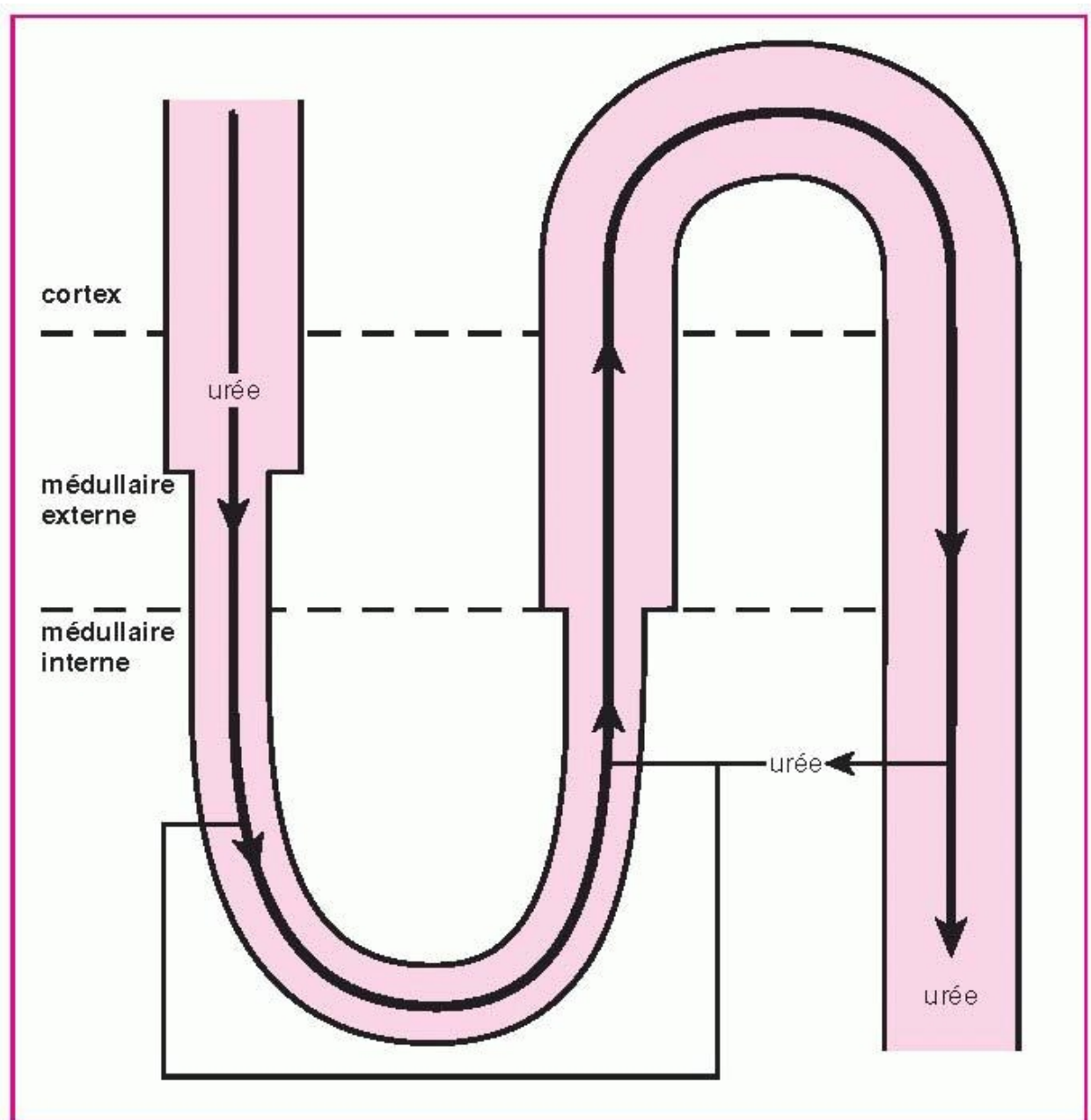


Figure 6.44 Recyclage médullaire de l'urée.

Recyclage de l'urée (Fig. 6.44)

La branche large ascendante, le tube contourné distal, le tubule collecteur initial et le canal collecteur cortical et médullaire externe sont relativement imperméables à l'urée. En présence d'ADH, en situation de restriction hydrique, la réabsorption d'eau dans le tubule collecteur initial et le canal collecteur cortical et médullaire externe concentre progressivement l'urée. Dans le canal collecteur médullaire interne, il existe une perméabilité constitutive à l'urée (présence d'un transporteur UT1), qui est très augmentée en présence d'ADH. L'urée réabsorbée à ce niveau pénètre dans les branches descendantes fines médullaires externe et interne (transporteur apical UT2), permettant de maintenir une concentration élevée d'urée dans le canal collecteur médullaire interne (600 mOsm/l) en équilibre avec le milieu interstitiel, ce qui permet d'excréter l'urée dans un faible volume d'urine.

Recyclage de potassium (Fig. 6.45)

En situation de restriction hydrique, la réabsorption d'eau dans le canal collecteur médullaire externe concentre le potassium dans le fluide tubulaire, permettant une réabsorption passive de potassium, qui est sécrété dans la pars recta et la branche descendante fine des anses longues, et est réabsorbé en partie dans la branche ascendante fine médullaire interne pour s'accumuler dans le tissu interstitiel médullaire interne, ce qui empêche la réabsorption passive de potassium dans le canal collecteur médullaire interne, permettant l'excrétion dans l'urine du potassium sécrété dans le canal collecteur cortical. En l'absence de ce recyclage, le potassium concentré dans l'urine en restriction hydrique serait réabsorbé en partie dans le canal collecteur médullaire interne et son excrétion urinaire serait diminuée.

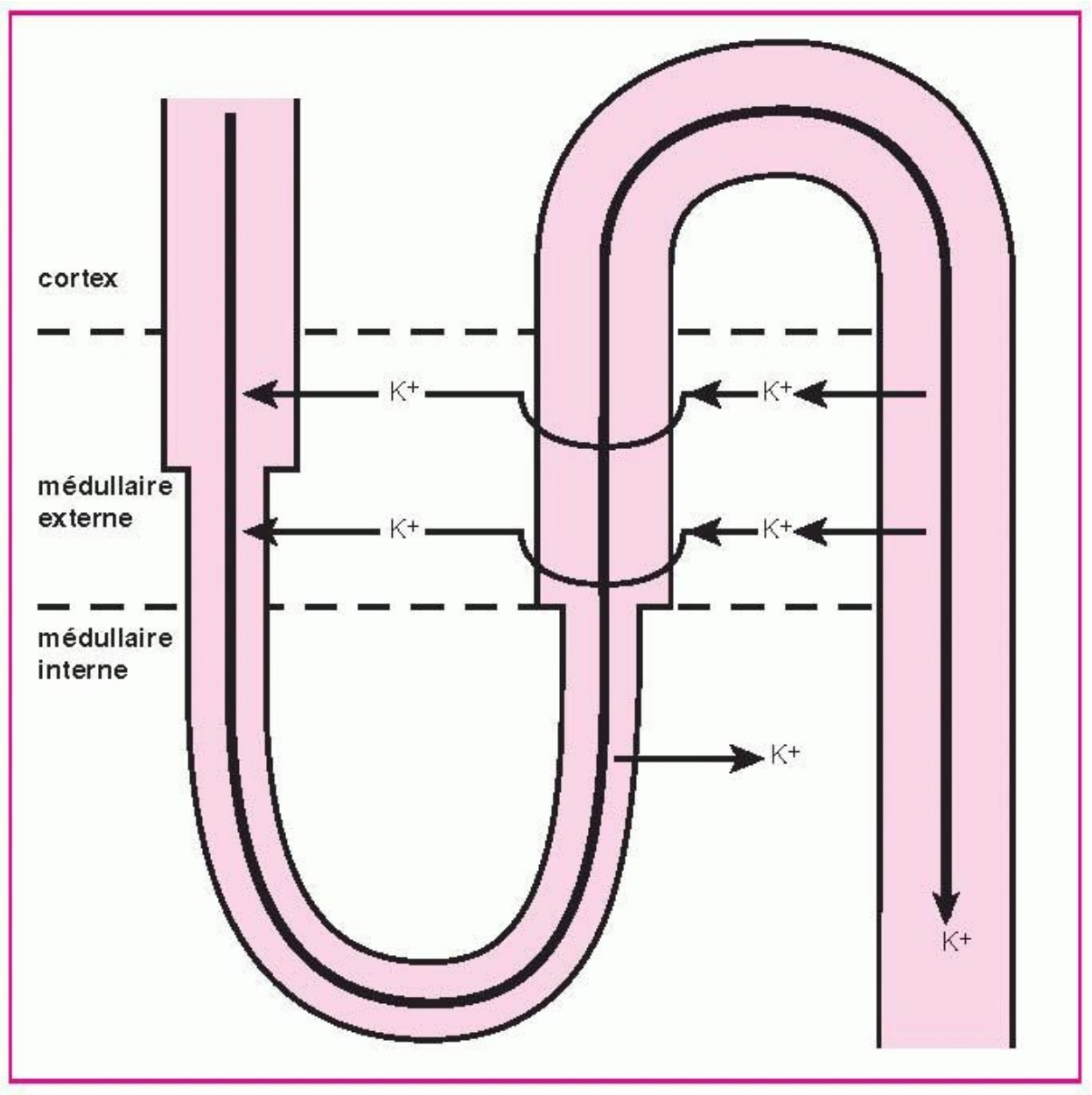


Figure 6.45 Recyclage médullaire du potassium.

Recyclage de NH_4^+/NH_3 (Fig. 6.46)

L'ammonium (NH_4^+) est réabsorbé dans la branche large ascendante en se substituant au potassium sur le cotransporteur $Na^+/K^+(NH_4^+)/2Cl^-$, ce qui permet une accumulation de NH_4^+/NH_3 dans le tissu interstitiel médullaire externe. De plus, une partie du NH_4^+ absorbé dans la branche large ascendante est sécrété dans la pars recta et la branche fine descendante, est réabsorbé en partie dans la branche fine ascendante médullaire interne et s'accumule dans le liquide interstitiel. Ainsi, la concentration de NH_3 dans le liquide interstitiel médullaire est supérieure à la concentration dans le canal collecteur, permettant une sécrétion passive de NH_3 dans le canal collecteur qui se combine au H^+ sécrété pour former NH_4^+ , forme majeure de l'excrétion d'acide. En l'absence de réabsorption de NH_4^+ dans la branche ascendante, la

concentration progressive de $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ dans le canal collecteur médullaire lors de la réabsorption d'eau en situation de restriction hydrique entraînerait une réabsorption de NH_3 , ce qui limiterait l'excrétion nette d'acide sous forme de NH_4^+ .

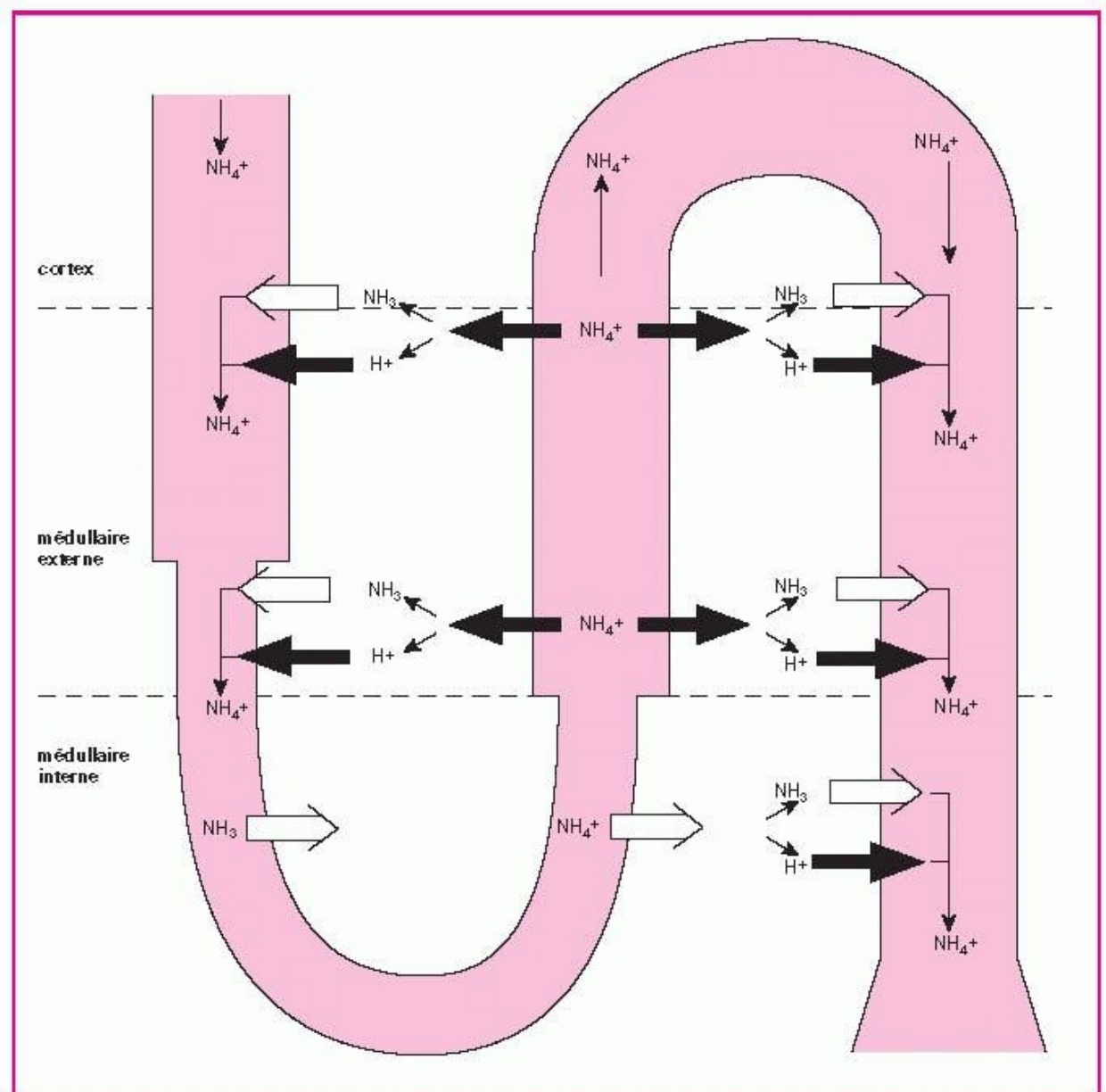


Figure 6.46 Recyclage médullaire de $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ permettant la création d'un gradient corticomédullaire de $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$. Flèches blanches: transports passifs; flèches pleines: transports actifs.

Régulation du volume des cellules tubulaires de la médulla

En raison de l'osmolalité croissante corticopapillaire du tissu interstitiel, les cellules ont développé des mécanismes de régulation de leur volume. Il existe, comme dans toutes les cellules, un échangeur Na^+/H^+ couplé à un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, situés dans les membranes basolatérales des cellules tubulaires, activées par l'ADH dans la branche large ascendante médullaire, qui permet

une entrée nette de NaCl et d'eau à travers la membrane basolatérale perméable à l'eau et contribue à prévenir la diminution du volume cellulaire qui résulterait de l'hyperosmolalité interstitielle. Cependant, des mécanismes additionnels jouent un rôle spécifique dans ces régions médullaires, pour prévenir l'effet délétère d'une augmentation chronique de la concentration cellulaire de NaCl. Les cellules tubulaires accumulent progressivement des substances organiques dites osmolytes, qui remplacent progressivement le NaCl en excès. Ces osmolytes sont principalement synthétisés par les cellules tubulaires (bétaine, glycérophosphorylcholine, sorbitol, inositol) en milieu hyperosmotique chronique.

L'organisation anatomique du néphron est telle qu'elle conditionne sa fonction en deux points essentiels, création d'un gradient corticopapillaire de pression osmotique et recyclage médullaire des substances dissoutes.

Le gradient corticopapillaire de pression osmotique est lié à la disposition parallèle et à contre-courant des branches descendante et ascendante de l'anse de Henle. Tout le long de la branche ascendante se produit un effet transversal de réabsorption de NaCl passif, puis actif. Cet effet se cumule dans la branche descendante où de l'eau est réabsorbée de façon continue jusqu'à la papille (multiplication à contre-courant). Ce gradient corticopapillaire permet la réabsorption d'eau dans le canal collecteur en présence d'hormone antidiurétique.

Certains électrolytes et l'urée sont réabsorbés soit par le collecteur, soit par la branche ascendante large et contribuent à augmenter la pression osmotique interstitielle. Les substances sont drainées par la branche descendante de l'anse de Henle. Le recyclage stabilise la différence de concentration qui existe entre le collecteur médullaire et l'interstitium.

Retour au début

BILAN DU SODIUM. RÉGULATION DE LA VOLÉMIE ET DU VOLUME EXTRACELLULAIRE

Répartition du sodium dans l'organisme et bilan de sodium (Fig. 6.47)

Le sodium de l'organisme représente environ 60 mmol/kg de poids corporel, dont 40 mmol/kg environ sont échangeables en 24 heures. 90% du sodium échangeable est situé dans les liquides extracellulaires, 5% dans les cellules et 5% dans les tissus conjonctifs et les zones superficielles de l'os. Le sodium est le principal cation du liquide extracellulaire et sa concentration plasmatique normale est comprise entre 135 à 145 mmol/l. Dans les cellules, sa concentration est très faible, de l'ordre de 10-20 mmol/l.

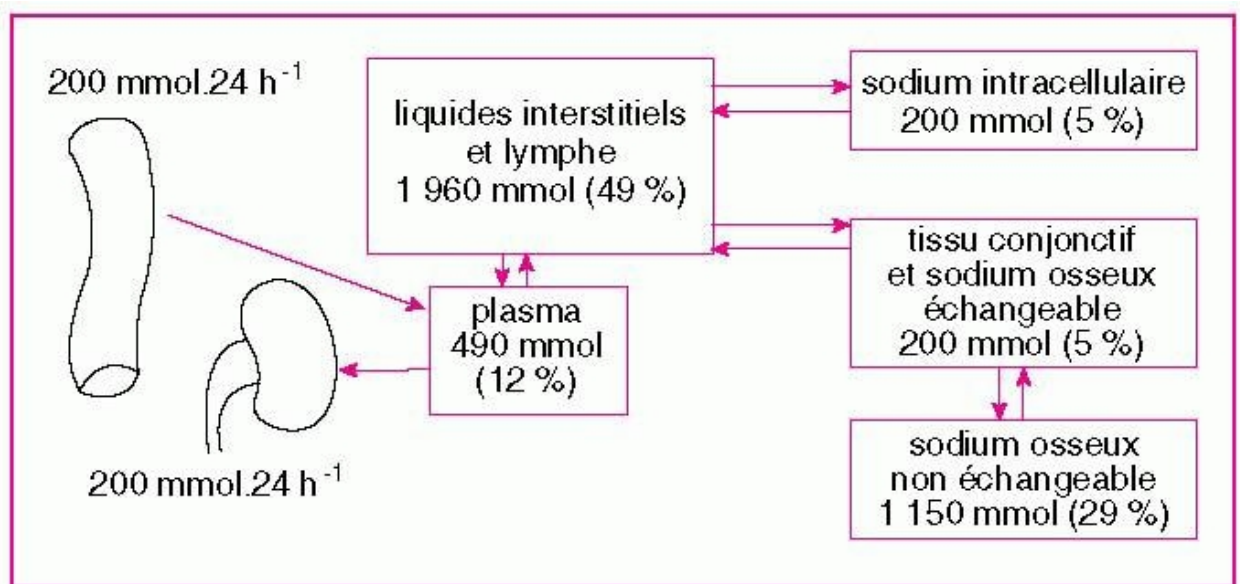


Figure 6.47 Exemple de répartition du sodium chez un homme adulte de 70 kg. Sodium échangeable à la 24^e h: 2 850 mmol; sodium total: 4 000 mmol.

Variable régulée: la volémie

C'est le contenu en sodium du volume extracellulaire et non sa concentration qui tient sous sa dépendance la valeur du volume extracellulaire et du volume plasmatique. Ainsi, une augmentation du contenu en sodium par déséquilibre du bilan sodé (entrées > sorties) s'accompagne d'une *rétenion rénale rapide* d'eau pour maintenir constante la concentration plasmatique de sodium. Il en résulte une augmentation du volume extracellulaire et du volume plasmatique.

La valeur régulée est le volume sanguin circulant (volémie) ou le volume plasmatique en l'absence de variation du volume globulaire. Les variations de la *volémie* sont perçues par des récepteurs sensibles à l'étirement (baro- ou tensorécepteurs) situés dans la paroi des vaisseaux des systèmes veineux et artériels. En situations physiologiques (modification des apports de sodium) ou pathologiques courantes (contraction ou expansion du volume extracellulaire), il est probable que les barorécepteurs veineux et artériels soient le point de départ des boucles de régulation. Cependant, dans certains situations pathologiques, les barorécepteurs situés dans le système artériel deviennent prédominants, et le volume sanguin artériel, ou volume sanguin efficace (qui représente 15% du volume sanguin total en situation normale), semble régulé de manière prioritaire. Ce volume sanguin efficace est dépendant d'une part du débit cardiaque, d'autre part des résistances périphériques artérielles.

Entrées de sodium

Les apports alimentaires varient d'un sujet à l'autre suivant les habitudes alimentaires, et d'un jour à l'autre chez le même sujet. Un apport habituel est situé entre 100 et 200 mmol/24 h de sodium mais peut varier de 50 à 400 mmol/24 h. La moitié provient du sel de cuisine ajouté aux aliments, 30% du pain, 20% des fromages, laitages, charcuteries. Il faut remarquer que cet apport est très supérieur à celui des peuplades primitives qui se nourrissaient

exclusivement de viande et de plantes et dont l'apport de sodium était pauvre, de 10 à 20 mmol/24 h. Tout le sodium ingéré est absorbé par l'intestin.

Sorties de sodium

Les sorties extrarénales ne sont pas régulées mais sont négligeables à l'état normal. La quantité de sodium perdue par voie cutanée dépend du débit sudoral, qui dépend lui-même de la régulation thermique. La concentration de sodium dans la sueur, faible à l'état normal (10 mmol/l) peut augmenter jusqu'à 60 mmol/l si le débit sudoral est important. Dans des situations extrêmes, le débit sudoral peut atteindre 10 l/24 h ce qui correspond à une perte de sodium de 600 mmol/24 h. La quantité de sodium perdue par voie digestive, négligeable chez le sujet normal, peut devenir très importante en cas de diarrhée hydroélectrolytique, réalisant au maximum un syndrome cholérique, où la concentration de sodium est de l'ordre de 100 mmol/l d'eau fécale.

Le rein est le seul organe qui assure une *excrétion de sodium ajustée aux entrées alimentaires*; c'est donc lui qui permet le maintien d'un bilan nul de sodium. La quantité de sodium filtrée par le rein est d'environ 25 000 mmol/24 h, correspondant au produit du débit de filtration glomérulaire (180 l/24 h) par la concentration de sodium plasmatique (140 mmol/l). Si l'apport alimentaire de sodium est de 250 mmol/24 h, 99% du sodium filtré est réabsorbé, son excrétion urinaire étant égale aux entrées. Cela témoigne de la capacité du rein à conserver efficacement le sodium dans l'organisme. Environ 66% du sodium filtré est réabsorbé dans le tubule proximal, 30% dans l'anse de Henle, essentiellement dans la branche ascendante et les 3% restants dans les tubules distal et collecteur, cortical et médullaire (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »).

Déterminants de l'excrétion urinaire de sodium et mécanorécepteurs sollicités lors des variations du volume extracellulaire

Balance glomérulotubulaire

Chez le sujet normal recevant des apports usuels de sodium, le débit de filtration glomérulaire est maintenu relativement constant; il peut cependant, dans certaines conditions, être soumis à des variations. Dans ce cas, la balance glomérulotubulaire limite les conséquences de la variation du débit massique de sodium filtré. En effet, la réabsorption de sodium dans le tubule contourné proximal est une fraction relativement constante (66%) de la quantité de sodium filtré. Ce sont essentiellement des facteurs intraluminaux qui sont responsables de cette balance glomérulotubulaire (voir « Physiologie du tubule rénal »).

Facteurs péritubulaires contrôlant la réabsorption de sodium

La pression colloïdo-osmotique dans le capillaire péritubulaire peut influencer la réabsorption de sodium et d'eau dans le tubule contourné proximal. Une diminution de la concentration de protéides plasmatiques dans le capillaire péritubulaire est responsable d'une diminution de la réabsorption de sodium et d'eau dans le tubule contourné proximal et inversement (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »).

Balance tubulo-tubulaire

En cas de variations primitives de la réabsorption de NaCl dans le tubule proximal, il existe une adaptation appropriée de la réabsorption de NaCl dans la branche large ascendante et le tubule contourné distal, l'objectif étant de limiter les variations de la quantité de NaCl délivrée au canal collecteur, dont les capacités de réabsorption sont limitées.

Facteurs neurohormonaux régulant la capacité d'excrétion rénale du sodium

En réponse à une variation de volume extracellulaire, et plus précisément du volume sanguin ou du volume plasmatique, l'organisme dispose de récepteurs capables de déceler cette variation, ou l'une de ses conséquences, et d'effecteurs capables de modifier le comportement rénal du sodium pour minimiser l'importance de la perturbation. Des adaptations du débit de filtration glomérulaire sont possibles, mais dans la plupart des situations l'adaptation a lieu au niveau tubulaire, le débit de filtration glomérulaire étant maintenu dans les limites des valeurs normales.

Système rénine-angiotensine-aldostérone

Les cellules à granules de la paroi des *artérioles afférentes* glomérulaires (qui sont des cellules musculaires lisses) sont le siège de la sécrétion de rénine. La *rénine* est une enzyme qui transforme l'*angiotensinogène* circulant d'origine hépatique en angiotensine I, elle-même transformée en angiotensine II par l'enzyme de *conversion* ubiquitaire. Enfin, l'angiotensine II circulante stimule directement la sécrétion d'*aldostérone* par la corticosurrénale. Il existe également une production intrarénale d'angiotensine II, rendue possible par la présence intrarénale de l'enzyme de conversion. L'aldostérone et l'angiotensine II influencent toutes deux la capacité rénale d'excrétion du sodium.

L'administration parentérale d'aldostérone diminue l'excrétion urinaire de sodium sans que le débit de filtration glomérulaire ne varie. Cela est dû à l'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de sodium dans le *canal collecteur cortical*, où ont été mis en évidence des récepteurs intracellulaires spécifiques de l'aldostérone. L'aldostérone est une hormone stéroïde qui a une action génomique et dont le délai d'action peut demander plusieurs heures. Les mécanismes cellulaires d'action de l'aldostérone sont multiples. Elle augmente l'entrée apicale de sodium via ENaC, d'une part en stimulant une protéine régulatrice, une serine-thréonine-kinase (SGK), qui active ENaC et la Na^+/K^+ -ATPase, et d'autre part en stimulant la synthèse de protéines ENaC et Na^+/K^+ -ATPase, augmentant ainsi le nombre de canaux Na et d'unités Na^+/K^+ -ATPases dans les membranes plasmiques.

L'angiotensine II (hormone peptidique), en plus de son effet de stimulation de la sécrétion d'aldostérone, a des effets propres immédiats lorsqu'elle est perfusée à concentrations physiologiques dépourvues d'effet systémique sur la pression artérielle. L'effet propre de l'angiotensine II est une *vasoconstriction* des artérioles glomérulaires responsable d'une diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Cependant, *in vivo*, cet effet vasoconstricteur artériolaire est en partie contrebalancé par une sécrétion intrarénale de prostaglandines vasodilatatrices déclenchée par l'angiotensine II; de plus, l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II prédomine sur l'*artériole*

efférente. La résultante de ces différents effets est une diminution du débit sanguin rénal et le maintien d'une valeur normale ou modérément diminuée du débit de filtration glomérulaire, la fraction filtrée étant toujours augmentée. L'angiotensine II stimule la réabsorption du sodium dans le tubule proximal par un double mécanisme: indirect, par l'augmentation de la fraction filtrée qui est responsable d'une augmentation de la concentration des protides dans le plasma péri-tubulaire, situation connue pour stimuler la réabsorption tubulaire de sodium; direct, par l'intermédiaire de *récepteurs spécifiques membranaires activant l'échangeur Na/H apical* (isoforme NHE3). Les effets du système rénine-angiotensine sont fonction du degré de stimulation. Pour une stimulation modérée, correspondant à une concentration circulante d'angiotensine II de 10^{-12} à 10^{-11} M, les effets antinatriurétiques sont prédominants, effets intrarénaux et stimulation de la sécrétion d'aldostérone. Pour une stimulation plus importante, correspondant à une concentration circulante d'angiotensine II de 10^{-10} à 10^{-9} M, les effets vasoconstricteurs systémiques apparaissent, induisant une élévation de la pression artérielle.

La mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone est complexe (Fig. 6.48). Une diminution du volume sanguin circulant active le système rénine-angiotensine-aldostérone par trois mécanismes. Premièrement, l'hypovolémie, via la diminution du débit de filtration glomérulaire, diminue la quantité de NaCl délivrée à la *macula densa*; la diminution résultante de la concentration de NaCl réduit la réabsorption de NaCl par les cellules de la macula densa, ce qui active la sécrétion de rénine. Cet effet est à différencier du rétrocontrôle tubuloglomérulaire où la diminution de la quantité de NaCl présentée à la macula densa entraîne une augmentation du débit de filtration glomérulaire du même néphron par un mécanisme indépendant de la sécrétion de rénine (voir chapitre « Débit sanguin rénal »). Deuxièmement, la baisse de la pression artérielle secondaire à l'hypovolémie diminue le degré d'étirement des cellules musculaires lisses granuleuses de l'*artériole afférente*, ce qui stimule la sécrétion de rénine par ces cellules. Enfin, la baisse de la pression artérielle secondaire à l'hypovolémie stimule les barorécepteurs artériels et veineux et active le *système nerveux sympathique*, ce qui a pour effet de stimuler la sécrétion de rénine via les récepteurs β -adrénergiques de l'*artériole afférente* glomérulaire.

Système nerveux sympathique

Le système nerveux sympathique influence l'hémodynamique glomérulaire et le comportement tubulaire rénal du sodium. L'activation du système nerveux sympathique diminue le débit sanguin rénal par un effet vasoconstricteur, effet qui est atténué *in vivo* par la stimulation concomitante des prostaglandines intrarénales. Le débit de filtration glomérulaire reste le plus souvent normal ou à peine diminué du fait de la vasoconstriction prédominante sur l'*artériole efférente*, avec comme résultante une augmentation de la fraction filtrée. L'activation du système nerveux sympathique stimule la réabsorption du sodium dans le tubule proximal par deux mécanismes: indirect, secondaire à l'augmentation de la fraction filtrée; et direct, grâce aux terminaisons nerveuses alpha-adrénergiques qui stimulent la réabsorption de sodium en activant l'*échangeur Na/H apical*.

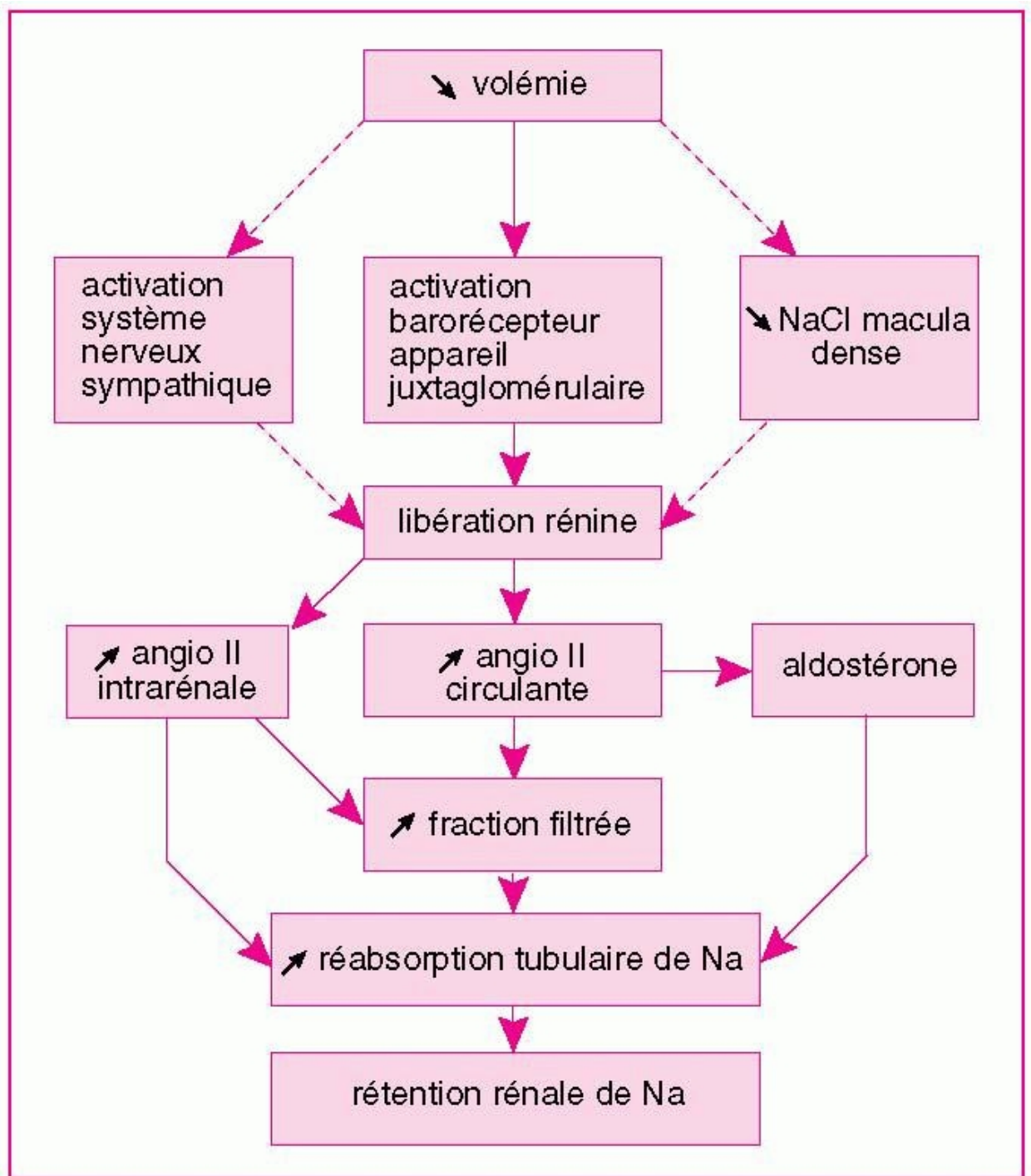


Figure 6.48 Mécanismes qui permettent au système rénine angiotensine aldostérone de participer au maintien du volume extracellulaire (VEC) lorsqu'il est en situation de contraction.

La mise en jeu du système nerveux sympathique a lieu à partir de *barorécepteurs* situés en divers points du lit vasculaire et influencés par l'état du volume sanguin circulant. Il existe des barorécepteurs dans le système veineux (à basse pression), situés dans les parois des oreillettes cardiaques et probablement dans la paroi du ventricule droit et des artères pulmonaires. Il existe également des barorécepteurs dans le système artériel (à haute pression) situés dans la paroi de l'aorte thoracique et dans le sinus carotidien. Les signaux

enregistrés à partir de ces barorécepteurs veineux et artériels cheminent le long des nerfs glosso-pharyngien et pneumogastrique jusqu'au noyau du tractus solitaire du tronc cérébral (centre vasomoteur) et cardio-inhibiteur. En situation de volémie et/ou de pression artérielle normales, les afférences périphériques inhibent les centres vasomoteurs et stimulent le centre cardio-inhibiteur du tronc cérébral, et ont donc un tonus permanent inhibiteur de l'activité du système nerveux sympathique. En cas d'hypovolémie et/ou de diminution de la pression artérielle et veineuse, on observe une levée du tonus inhibiteur du système nerveux sympathique avec comme conséquences une augmentation au niveau du rein de la réabsorption tubulaire proximale de sodium visant à conserver le sodium de l'organisme, une tachycardie et une vasoconstriction artériolaire périphérique visant à rétablir la pression artérielle (Fig. 6.49) et limiter l'hypovolémie.

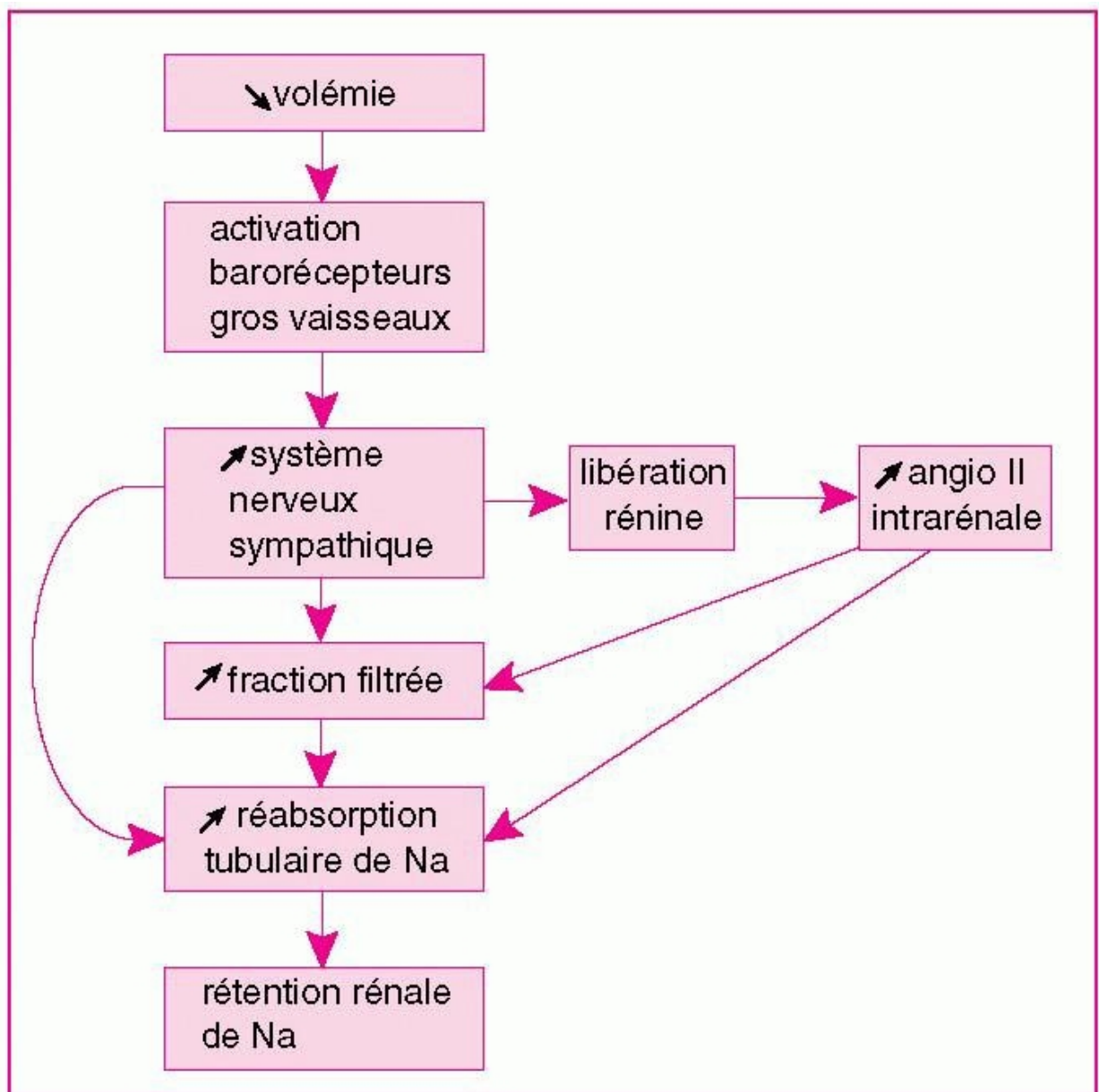


Figure 6.49 Mécanismes qui permettent au système nerveux sympathique de participer au maintien du volume extracellulaire (VEC) lorsqu'il est en situation

de contraction.

Hormone antidiurétique (ADH)

L'ADH stimule la réabsorption d'eau dans le canal collecteur via les récepteurs V2, sans modification du débit de filtration glomérulaire. Une hypovolémie et/ou une hypotension artérielle importante (variations > 10%) stimule la sécrétion d'ADH via les barorécepteurs veineux (oreillettes et ventricules droits) et artériels (crosse aortique et sinus carotidien) et les nerfs IX et X. Le résultat est une antidiurèse limitant la réduction du volume extracellulaire.

Hormones natriurétiques

Les cellules à granules de la paroi des oreillettes cardiaques sont le lieu de sécrétion d'un ou plusieurs peptides désignés sous le nom de facteurs ou peptides natriurétiques auriculaires (ANF ou ANP). La perfusion d'ANF modifie l'hémodynamique rénale et le débit de filtration glomérulaire. L'ANF induit une *vasodilatation de l'artériole afférente* glomérulaire et une *vasoconstriction de l'artériole efférente* glomérulaire, ce qui maintient le débit sanguin rénal mais augmente la pression d'ultrafiltration et est donc responsable d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire. Le lieu d'action tubulaire principal de l'ANF est le canal collecteur médullaire interne, où cette hormone *inhibe le canal sodium apical*. La résultante de ces effets est une augmentation rapide de l'excrétion urinaire de sodium, qui persiste même lorsque l'ANF circulant à concentration plus faible ne modifie pas le débit de filtration glomérulaire, montrant ainsi la prédominance de l'effet tubulaire dans l'effet natriurétique. De plus, l'ANF inhibe la libération de rénine, inhibe la sécrétion d'aldostérone à la fois secondairement à celle de la rénine et par un effet direct sur la stéroïdogénèse, ces effets contribuant à l'augmentation de l'excrétion urinaire du sodium. Enfin, la perfusion intraveineuse d'ANF a des actions extrarénales conduisant à un effet hypotenseur: diminution du remplissage cardiaque et donc du débit cardiaque et diminution de la réactivité du muscle lisse à l'angiotensine II avec, comme conséquence, une vasodilatation périphérique et un effet plutôt hypotenseur.

La mise en jeu de la sécrétion d'ANF est déclenchée par une distension des parois des oreillettes induite par une augmentation de la pression de remplissage. Ainsi les manœuvres augmentant le volume sanguin central, comme le passage de l'orthostatisme au clinostatisme, stimulent la libération d'ANF. C'est donc l'expansion volémique qui est le facteur physiologique majeur de libération d'ANF. La résultante est une augmentation rapide de l'excrétion urinaire de sodium et un effet hypotenseur plus ou moins net (Fig. 6.50).

Lors de l'expansion prolongée du volume extracellulaire, apparaît aussi dans le plasma une substance de faible poids moléculaire, ayant la propriété d'inhiber la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase comme les digitaliques et désignée sous le nom d'endoxine. L'endoxine réagit avec des anticorps antidigitaliques et déplace la liaison de l'ouabaine avec la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase; l'endoxine pourrait donc avoir une structure de type stéroïde. Une corrélation positive significative entre le volume plasmatique et l'activité circulante inhibitrice de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase a pu être mise en évidence. Le lieu de sécrétion de l'endoxine n'est pas connu avec

certitude mais pourrait être l'hypothalamus ou la glande surrénale. Par inhibition de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase tubulaire rénale, l'endoxine est susceptible de diminuer la réabsorption tubulaire du sodium, mais les sites d'action le long du tubule rénal ne sont pas encore clairement déterminés. Un autre effet reconnu de l'endoxine est, contrairement à celui de l'ANF, d'augmenter la réactivité vasculaire aux agents vasoconstricteurs, et donc la pression artérielle.

Endothéline et monoxyde d'azote (NO)

On a vu (paragraphe «Filtration glomérulaire») que l'endothéline et le monoxyde d'azote (NO) sont produits par l'endothélium vasculaire. Il existe également une production intrarénale par de nombreux segments tubulaires de ces deux facteurs qui ont alors des effets paracrines/autocrines sur la réabsorption tubulaire de NaCl. L'endothéline 1 intrarénale, via des récepteurs ETB, inhibe la réabsorption de NaCl dans les segments distaux du néphron, en particulier en inhibant le canal sodium apical ENaC du canal collecteur. Cet effet est donc natriurétique. Le NO intrarénal inhibe également la réabsorption tubulaire de NaCl. En cas de surcharge alimentaire de NaCl, la production intrarénale d'endothéline 1 et de NO est augmentée, ce qui permet de concert avec l'inhibition de la sécrétion d'aldostérone de contribuer à l'effet natriurétique empêchant l'apparition d'une hypertension artérielle. En effet, l'invalidation chez l'animal du récepteur ETB, et l'inhibition de la production de NO par administration d'un inhibiteur de la NO synthase, le L-NAME, entraînent l'apparition d'une hypertension artérielle permanente lors d'une augmentation des apports alimentaires de NaCl.

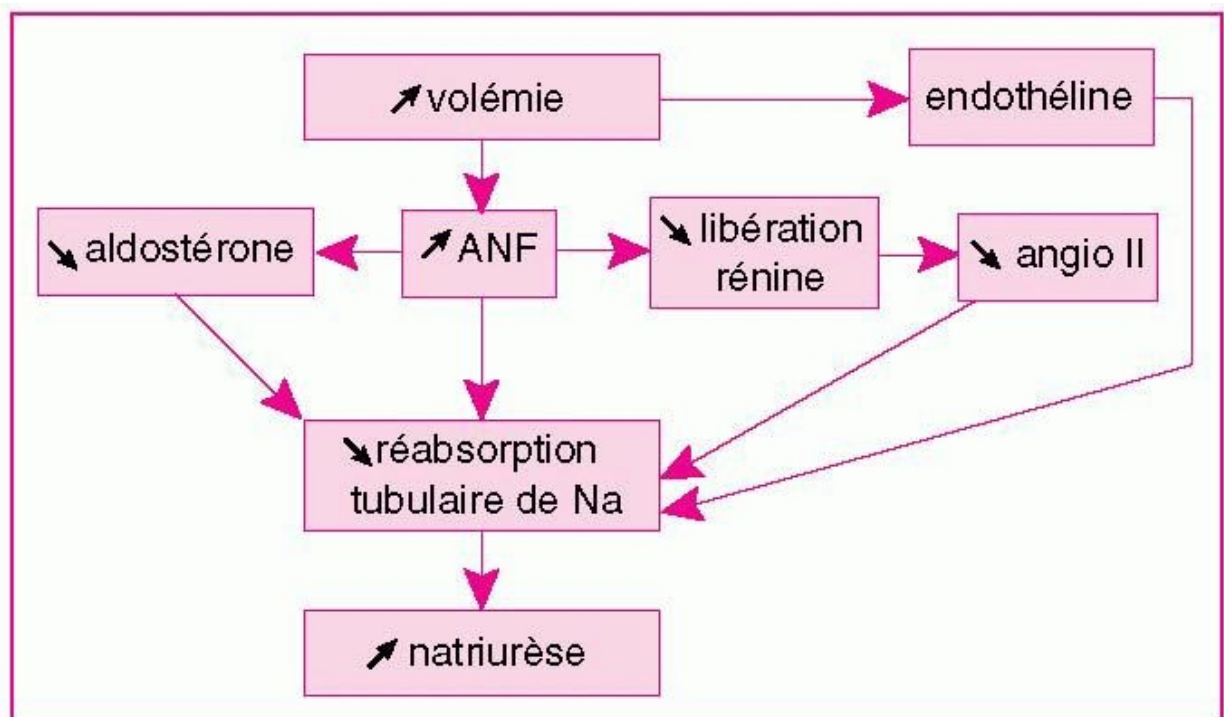


Figure 6.50 Mécanismes qui permettent au facteur atrial natriurétique (FAN) de participer au maintien du volume extracellulaire (VEC) lorsqu'il est en situation d'expansion.

Prostaglandines et kinines

Les prostaglandines et les kinines sont des hormones locales produites par le rein et agissant localement. Lors d'une hypovolémie, leur production intrarénale augmente sous l'influence de la stimulation de l'angiotensine et du système nerveux sympathique. Elles participent probablement au maintien du débit de filtration glomérulaire par leurs effets antagonistes sur les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine et du système nerveux sympathique.

Leur rôle dans la régulation du bilan de sodium n'est pas établi. In vitro, les prostaglandines inhibent la réabsorption de NaCl dans le segment médullaire de la branche large ascendante et dans le canal collecteur cortical. Les bradykinines inhibent l'absorption électroneutre de NaCl dans le tube contourné distal. Cependant, la mise en jeu éventuelle de ces hormones locales dans une boucle régulatrice n'est pas encore documentée.

Autres facteurs influençant l'excrétion urinaire de sodium

Acidose métabolique

L'acidose métabolique chronique déprime la réabsorption de sodium dans le tubule proximal; en effet, la diminution de la charge filtrée de bicarbonate provoque une diminution en valeur absolue de la quantité de bicarbonate de sodium réabsorbé; il s'ensuit une moindre augmentation de la concentration de chlore dans le fluide tubulaire, et donc une diminution des réabsorptions active et passive de NaCl du tubule proximal. La résultante est une contraction modérée du volume extracellulaire.

Déplétion potassique

La déplétion en potassium stimule l'absorption de sodium dans le tubule proximal. Une expansion du volume extracellulaire est observée chez l'homme et chez l'animal soumis à une déplétion potassique sélective. Lors de déplétion potassique sévère, des œdèmes peuvent apparaître.

Hypercalcémie

L'hypercalcémie diminue la réabsorption de sodium dans le tubule proximal et probablement dans la branche large ascendante de Henle, aboutissant à une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium. Les hypercalcémies rapidement progressives entraînent une contraction notable du volume extracellulaire.

Diurétiques

Ces médicaments diminuent la réabsorption tubulaire rénale de sodium et sont donc utilisés pour leurs effets natriurétiques. Le furosémide inhibe le cotransport $\text{Na}^+ \text{--} \text{K}^+ \text{:} 2\text{Cl}^-$ dans la branche ascendante large de l'anse de Henle. Les thiazidiques inhibent le cotransport $\text{Na}^+ \text{:} \text{Cl}^-$ dans le tube contourné distal et les diurétiques épargneurs de potassium inhibent l'entrée passive de sodium via ENaC dans la cellule du canal collecteur, soit directement comme l'amiloride, soit indirectement en s'opposant à l'action de l'aldostérone, comme la spironolactone.

Chez le sujet normal, lors de variations usuelles d'apports de sodium responsables de variations minimales de la volémie, il semble que l'hormone prédominante soit l'aldostérone. La sécrétion d'aldostérone est en partie sous le contrôle de l'angiotensine, elle-même dépendante de la rénine, sécrétée par des cellules de l'artériole afférente. La production de rénine angiotensine apparaît 1) du fait de la diminution de la concentration de NaCl dans le tube distal (macula densa); 2) de la diminution de la pression dans l'artériole afférente; 3) de la stimulation sympathique. En cas d'augmentation importante du volume plasmatique, l'hormone natriurétique est mise en jeu, permettant de compenser ces variations. En cas de diminution importante de la volémie, la chute de la pression artérielle peut stimuler le système nerveux sympathique et la production d'angiotensine, ce qui augmente la réabsorption de sodium dans le tubule proximal. Cette action passe à la fois par l'augmentation de la fraction filtrée, qui entraîne une diminution de la pression hydrostatique ainsi qu'une augmentation de la pression oncotique péritubulaire et par une action directe sur le tubule proximal.

Adaptation aux variations des apports alimentaires de sodium

La diminution prolongée des apports de NaCl (20mmol/j) chez un sujet qui en recevait préalablement 200 mmol/j (Fig. 6.51) provoque pendant 24-48 h une élimination de sodium supérieure aux apports, correspondant à une perte d'environ 150 mmol de sodium. Puis l'excrétion urinaire de sodium devient égale au nouvel apport, ce qui rétablit un bilan nul de sodium. Dans le même temps, l'excrétion urinaire d'eau s'élève d'environ un litre. En effet, la perte primitive de sodium tend à créer une hyponatrémie qui, en inhibant la sécrétion d'hormone antidiurétique, entraîne une augmentation de la diurèse, jusqu'à normalisation de la concentration de sodium plasmatique. Ainsi, un régime désodé diminue d'environ un litre le volume extracellulaire, avec perte de poids de 1 kg sans variation de la concentration de sodium ni de l'osmolalité plasmatique. La diminution minimale du volume plasmatique stimule la production de rénine, d'angiotensine et d'aldostérone, et permet d'adapter l'excrétion urinaire de sodium. Ainsi, au cours d'un régime désodé prolongé, la rénine et l'aldostérone plasmatiques augmentent, ce qui limite la diminution du volume plasmatique et extracellulaire.

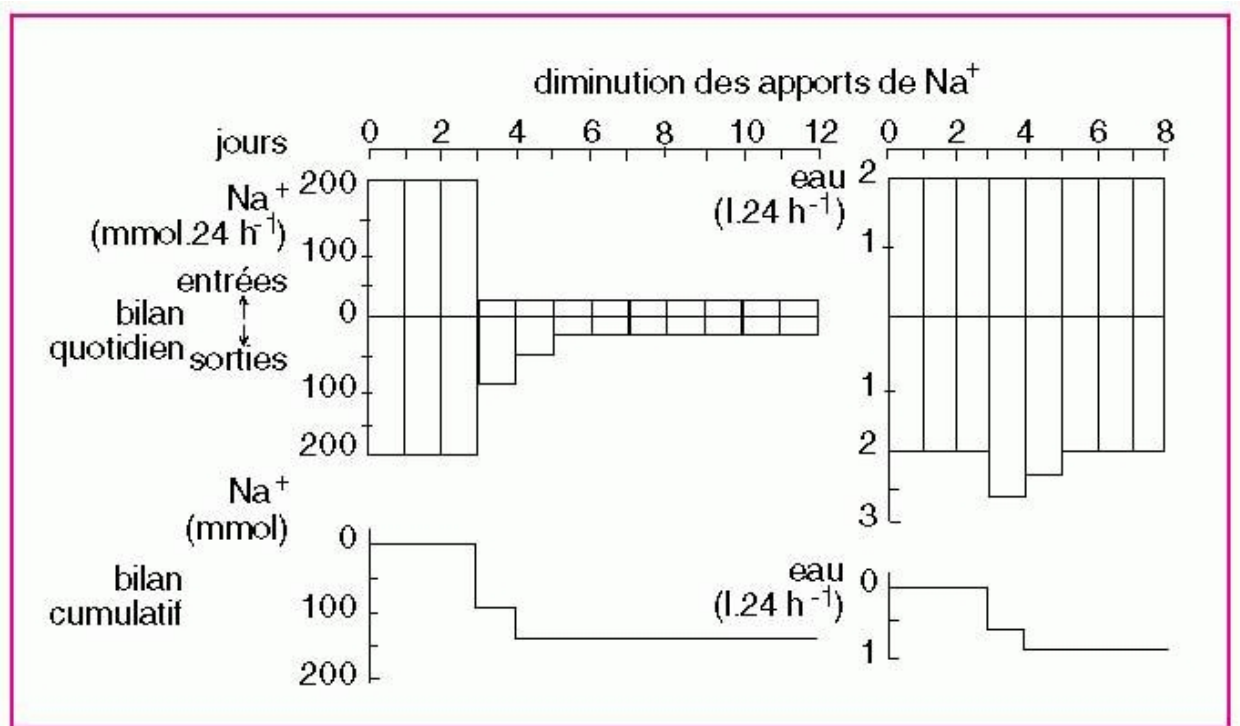


Figure 6.51 Adaptation de l'organisme à un régime pauvre en sodium avec maintien d'apports d'eau fixes. À gauche, adaptation de l'excrétion urinaire de sodium exprimée en bilan quotidien (en haut) et en bilan cumulatif (en bas). À droite, modification du bilan de l'eau exprimée en bilan quotidien (en haut) et en bilan cumulatif (en bas).

Lors d'une augmentation prolongée des apports de NaCl, les phénomènes inverses se produisent, avec une augmentation modérée du volume extracellulaire, une diminution de la production d'angiotensine II et d'aldostérone, et probablement une stimulation de la production intrarénale d'endothéline et de NO, permettant d'ajuster l'excrétion urinaire de NaCl sur les entrées augmentées en quelques jours.

Dans ces situations de variations des apports de NaCl, le débit de filtration glomérulaire, la réabsorption de NaCl dans le tubule proximal et l'anse de Henle varient peu ou pas, de manière à limiter les variations de NaCl délivrées au néphron distal. L'adaptation appropriée de la réabsorption de NaCl a lieu essentiellement via des modifications de l'activité du canal sodium ENaC du canal collecteur.

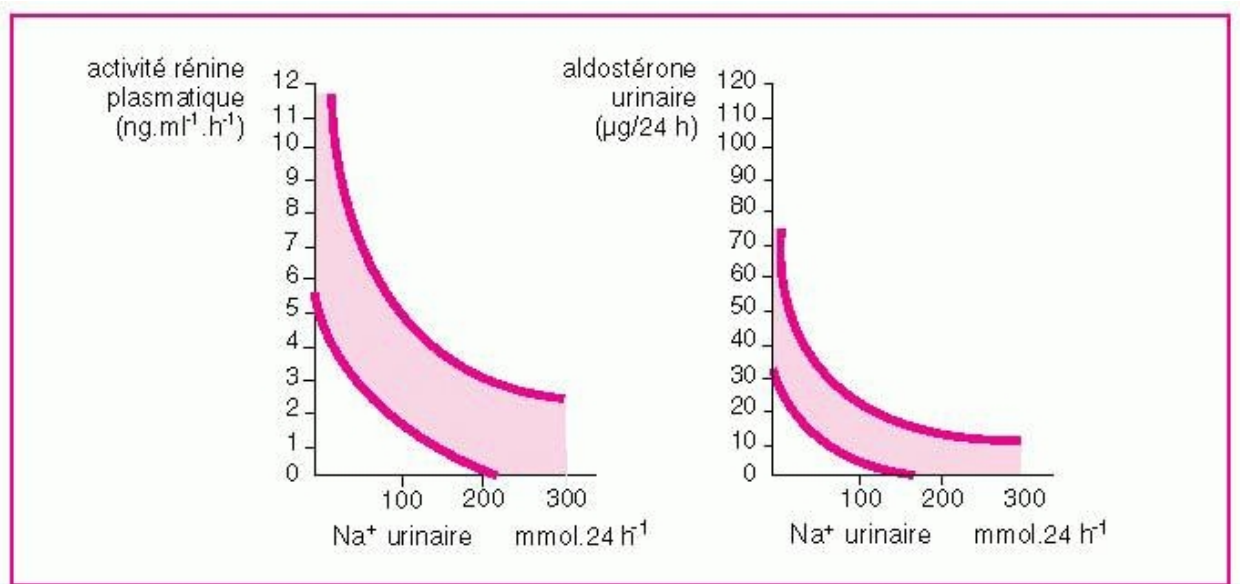


Figure 6.52 Relations entre l'activité rénine plasmatique, l'excrétion urinaire d'aldostérone des 24 h et l'excrétion urinaire de sodium des 24 h. Sujets normaux adultes.

Dans les situations habituelles de variations chroniques d'apport de NaCl, le système prédominant de régulation du bilan de NaCl et donc de la volémie est l'axe rénine-angiotensine-aldostérone. À l'état stable, il existe une relation inverse entre la concentration de la rénine et de l'aldostérone d'une part, et de l'excrétion urinaire de sodium d'autre part, qui est égale aux apports.

Situations pathologiques: altérations du volume plasmatique et du volume extracellulaire

Dans les situations de variations importantes de la volémie, tous les systèmes neurohormonaux de régulation sont mis en jeu pour limiter les variations de la volémie. Il se produit une adaptation de la réabsorption de NaCl dans le néphron distal sous l'influence des variations de la production d'aldostérone mais aussi une adaptation de la réabsorption de NaCl dans le tubule proximal et l'anse de Henle sous l'influence des variations de production d'angiotensine II et de l'activité du système nerveux sympathique, et souvent une variation du NaCl filtré par variation du débit de filtration glomérulaire.

Diminution du volume extracellulaire et de la volémie

Le liquide extracellulaire étant une solution faite essentiellement d'eau et de sels de sodium, une contraction du volume extracellulaire peut survenir par perte primitive de sodium ou d'eau. En fait, les pertes primitives d'eau entraînent une déshydratation globale portant sur le secteur extracellulaire, mais surtout sur le secteur intracellulaire. En effet, une perte primitive d'eau en excès sur le sodium entraîne une augmentation de la concentration extracellulaire de sodium et donc de l'osmolalité extracellulaire. Il s'ensuit un mouvement d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire jusqu'à égalisation des osmolalités de part et d'autre de la membrane cellulaire. Le volume du liquide intracellulaire étant deux fois plus important que celui du liquide extracellulaire,

la perte d'eau se fait essentiellement aux dépens du liquide intracellulaire.

En revanche, toute perte primitive de sodium entraîne une hypovolémie et une contraction du volume extracellulaire puisque la concentration extracellulaire de sodium est très précisément régulée par les mécanismes de la soif et de la sécrétion d'hormone antidiurétique. Le volume du liquide intracellulaire reste alors constant. Cependant, une hypovolémie majeure peut stimuler la sécrétion d'ADH et entraîner une hyponatrémie.

Les pertes primitives de sodium peuvent être d'origine extrarénale ou rénale (Tab. 6.7):

Perte digestive de sodium.

Dans le cas par exemple d'une perte digestive de sodium (diarrhée hydroélectrolytique), l'hypovolémie résultante met en jeu les mécanismes de conservation rénale du sodium. La stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et la stimulation du système nerveux sympathique augmentent la réabsorption tubulaire du sodium, de sorte que l'excrétion urinaire de sodium devient très faible, inférieure à 10 mmol/l ou 24 heures, témoignant de l'adaptation rénale. En cas d'hypovolémie majeure, on observe une diminution du débit de filtration glomérulaire qui participe à l'adaptation rénale.

DÉSHYDRATATION EXTRACELLULAIRE				
	Na urine mmol/l ou 24 h	Rénine plasmatique	Aldostérone plasmatique	Volémi e
Pertes digestives de Na (diarrhée)	< 10	↑	↑	↓
Pertes rénales de Na - Diurétiques	> 30	↑	↑	↓
- Hypoaldostéronisme primitif	> 30	↑	↓	↓

Perte rénale de sodium.

Elle résulte d'une diminution primitive de la réabsorption tubulaire rénale de sodium. De façon générale, deux phases successives peuvent être distinguées lors de perte de sodium d'origine rénale. Dans une première phase, transitoire, l'excrétion urinaire de sodium est supérieure aux apports et il se développe un bilan négatif de sodium à l'origine de la contraction du volume extracellulaire et de l'hypovolémie. Dans une deuxième phase, la mise en jeu des systèmes disponibles de régulation rénale du bilan de sodium augmente la capacité de réabsorption du sodium, et l'excrétion urinaire de sodium diminue

progressivement pour devenir égale aux apports de sodium. Un nouvel état stable est alors atteint au prix d'une contraction maintenue du volume extracellulaire et d'une hypovolémie. Ainsi, la présence de sodium dans les urines supérieure à 30 mmol/l ou 24 heures, alors que le volume plasmatique est diminué, est inappropriée et est le témoin de la perte rénale de sodium à l'origine de la contraction. Dans le cas d'une prise de diurétique (furosémide ou thiazidique qui inhibent la réabsorption de sodium respectivement dans l'anse de Henle et le tubule contourné distal), la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système sympathique permet de limiter le degré de contraction du volume extracellulaire. En cas de déficit de sécrétion d'aldostérone comme dans l'insuffisance surrénale, l'adaptation rénale met en jeu le système rénine-angiotensine et le système nerveux sympathique.

Augmentation du volume extracellulaire

Elle est nécessairement due à une rétention rénale de sodium. Il faut distinguer les expansions du volume extracellulaire sans œdème des expansions du volume extracellulaire accompagnées d'œdèmes (Tab. 6.8).

HYPERHYDRATATION EXTRACELLULAIRE							
	Na urin e mm ol/l ou 24 h	Rénine plasmatique	Aldostéro ne plasmatique	Volé mie total e	Volu me sang uin effica ce	Pressi on artéri elle	Œdè me
Hyperaldostéro nisme primaire	> 30	↓	↑	↑	↑	↑	0
Syndrome néphritique	< 10	↓	↓	↑	↑	↑	+
Insuffisance cardiaque congestive	< 10	↑	↑	↑	↓	Nor male bass e	+
Fistules artérioveineuses	< 10	↑	↑	↑	↓	Nor male bass e	+
Syndrome néphrotique							
- 1 ^{er} type	< 10	↑	↑	↓	↓	Nor male	+

						basse	
- 2 ^e type	< 10	↓	↓	↑	↑	Normale	+
						haute	

Expansion du volume extracellulaire sans œdème

L'absence d'œdème indique une limitation de l'expansion du volume extracellulaire en raison de l'intervention de mécanismes régulateurs. L'hyperaldostérionisme primitif est une situation caractérisée par une expansion modérée et stable du volume extracellulaire sans œdème. Un tableau voisin de l'hyperaldostérionisme primaire peut être réalisé par l'administration d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA) à un sujet normal ayant des apports de sodium constants. Dans les 24 premières heures de l'administration de minéralocorticoïdes, l'excrétion urinaire de sodium s'effondre, entraînant un bilan positif de sodium. Dans les jours suivants, l'excrétion urinaire de sodium augmente progressivement par paliers et un nouvel état stationnaire est atteint, caractérisé par une excrétion urinaire de sodium de nouveau égale aux apports au prix d'une expansion limitée du volume extracellulaire avec prise de poids de 2 kilos, d'une hypervolémie et d'une hypertension artérielle qui sont maintenues si l'administration de DOCA est poursuivie (Fig. 6.53). C'est le phénomène décrit sous le terme d'échappement rénal aux effets minéralocorticoïdes. Cet échappement résulte en fait de la mise en jeu, par l'expansion, de mécanismes qui vont contrebalancer l'effet rénal de l'aldostérone: augmentation modérée du débit de filtration glomérulaire (et donc de la quantité de sodium filtré) et diminution de la réabsorption de sodium dans le canal collecteur médullaire liées à l'augmentation de sécrétion d'ANF. L'hypertension artérielle contribue à l'adaptation rénale en inhibant la réabsorption tubulaire de NaCl par des mécanismes intrarénaux encore mal connus (phénomène de *pressure natriuresis*) qui peuvent faire intervenir l'endothéline et le NO intrarénal.

Expansion du volume extracellulaire avec œdèmes

Les œdèmes résultent d'une rétention rénale permanente de sodium et d'eau, sans échappement, entraînant une accumulation d'eau et de sodium importante dans le liquide interstitiel, et l'excrétion urinaire de sodium reste basse, < 10 mmol/l ou 24 h (Tab. 6.8). On distingue les œdèmes primitifs des œdèmes secondaires:

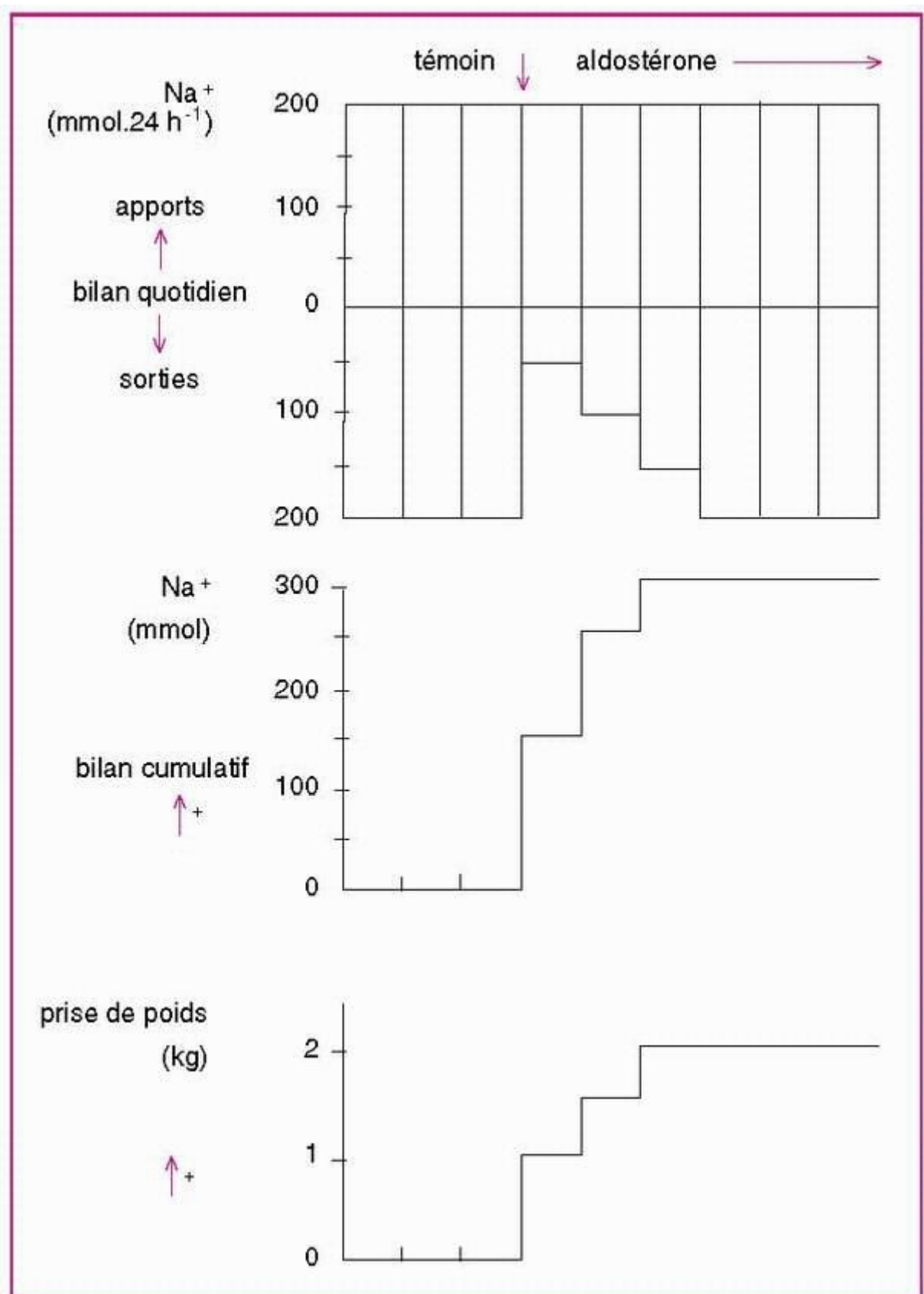


Figure 6.53 Hyperaldostéronisme primaire expérimental obtenu par administration à doses supraphysiologiques de DOCA. Phénomène d'échappement rénal.

Œdème primitif. Il est observé dans les syndromes néphritiques aigus. Dans cette situation, l'anomalie est une rétention rénale primitive de sodium, sans phénomène d'échappement car l'expansion n'a plus ses effets de réduction de la réabsorption tubulaire de sodium. Dans ce cas, l'expansion du volume extracellulaire et l'hypervolémie est progressive et non limitée, expliquant les œdèmes et l'hypertension artérielle progressive. Dans cette situation, l'excrétion urinaire de sodium reste diminuée en permanence, < 10 mmol/l ou 24 h (Tab. 6.8). L'absence d'échappement n'est pas expliquée par une réponse hormonale anormale puisque la rénine et l'aldostérone plasmatiques sont diminuées de manière appropriée à l'hypervolémie. L'absence d'échappement, de nature inconnue, est d'origine intrarénale.

Œdème secondaire. Dans cette situation, la rétention rénale de sodium ne traduit pas une anomalie primitive rénale, mais une réponse rénale appropriée à une diminution réelle ou apparente du volume sanguin.

L'œdème secondaire est observé dans deux situations physiopathologiques, l'insuffisance cardiaque congestive et les fistules artérioveineuses importantes (voir chapitre « Compartiments liquidiens »). On a vu que le volume sanguin efficace dépendait du débit cardiaque et des résistances périphériques artériolaires. Dans l'insuffisance cardiaque congestive (ou insuffisance cardiaque décompensée), la défaillance de la pompe cardiaque entraîne une diminution du volume sanguin artériel avec baisse de la pression artérielle. La conséquence est une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, du système sympathique et de la sécrétion d'ADH qui entraîne une rétention rénale de Na et d'eau, ce qui limite la baisse de la pression artérielle et augmente le volume extracellulaire et la volémie dans sa portion veineuse, le remplissage artériel restant insuffisant du fait même de la défaillance cardiaque majeure (Tab. 6.8). L'augmentation résultante de la pression dans les veines et les cavités cardiaques droites devrait limiter la rétention hydrosodée par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système sympathique, et par stimulation de la sécrétion d'ANF. En fait, il existe dans cette situation une prédominance des barorécepteurs artériels sur les barorécepteurs veinocardiaques. Dans l'insuffisance cardiaque congestive, la cause immédiate des œdèmes est l'augmentation de la pression hydrostatique capillaire résultant de l'augmentation de la pression veineuse.

Les fistules artérioveineuses importantes sont l'équivalent d'une baisse importante des résistances périphériques artériolaires, expliquant la diminution du volume sanguin artériel ou efficace. La diminution du volume sanguin artériel avec baisse de la pression artérielle est responsable d'une rétention hydrosodée rénale permanente, ce qui limite la baisse de la pression artérielle et augmente le volume extracellulaire et la volémie dans sa portion veineuse (Tab. 6.8). Une telle situation est observée dans la cirrhose hépatique avec ascite, où il apparaît de multiples fistules artérioveineuses. L'excès d'eau interstitielle se localise de manière préférentielle dans le péritoine (ascite) du fait de la fibrose hépatique qui augmente la pression dans les sinusoides hépatiques. Les mécanismes responsables de la rétention hydrosodée dans les situations d'œdème secondaire sont représentés dans la figure 6.54 .

Une troisième situation classique d'œdème secondaire est le syndrome néphrotique sévère, avec albuminémie inférieure à 15-20 g/l (voir chapitre « Compartiments liquidiens ») (Tab. 6.8). La diminution du gradient de pression oncotique transcapillaire serait à l'origine d'une hyperfiltration capillaire et donc d'une hypovolémie réelle. Cette dernière serait à l'origine de la stimulation des divers mécanismes effecteurs de la rétention rénale de sodium et d'eau. Cette dernière, ne pouvant restaurer un volume plasmatique normal du fait de la baisse de la pression oncotique, se localise dans le secteur interstitiel et les œdèmes apparaissent lorsqu'un excédent suffisant de fluide s'est accumulé. À l'appui de cette pathogénie des œdèmes du syndrome néphrotique, on a pu mesurer des valeurs diminuées du volume plasmatique et des valeurs augmentées de catécholamines plasmatiques et urinaires, de rénine plasmatique et d'aldostéronémie (syndrome néphrotique de premier type). Cependant, des constatations plus récentes, telles que volume plasmatique normal ou élevé et rénine plasmatique et aldostéronémie basses, ont remis en question la validité de la théorie classique, au moins dans certains cas de syndrome néphrotique moins sévère (albuminémie > 20 g/l). Dans ces cas, l'origine de la rétention rénale de sodium serait similaire à celle de la glomérulonéphrite aiguë, c'est-à-dire résultant d'une réabsorption tubulaire primitivement augmentée de sodium dans le canal collecteur cortical d'origine inconnue (syndrome néphrotique de deuxième type). Dans une hypothèse uniciste, l'augmentation primitive de la réabsorption de NaCl dans le canal collecteur serait toujours présente, et le mécanisme lié à la chute de la pression oncotique apparaîtrait en cas de perte rénale majeure d'albumine.

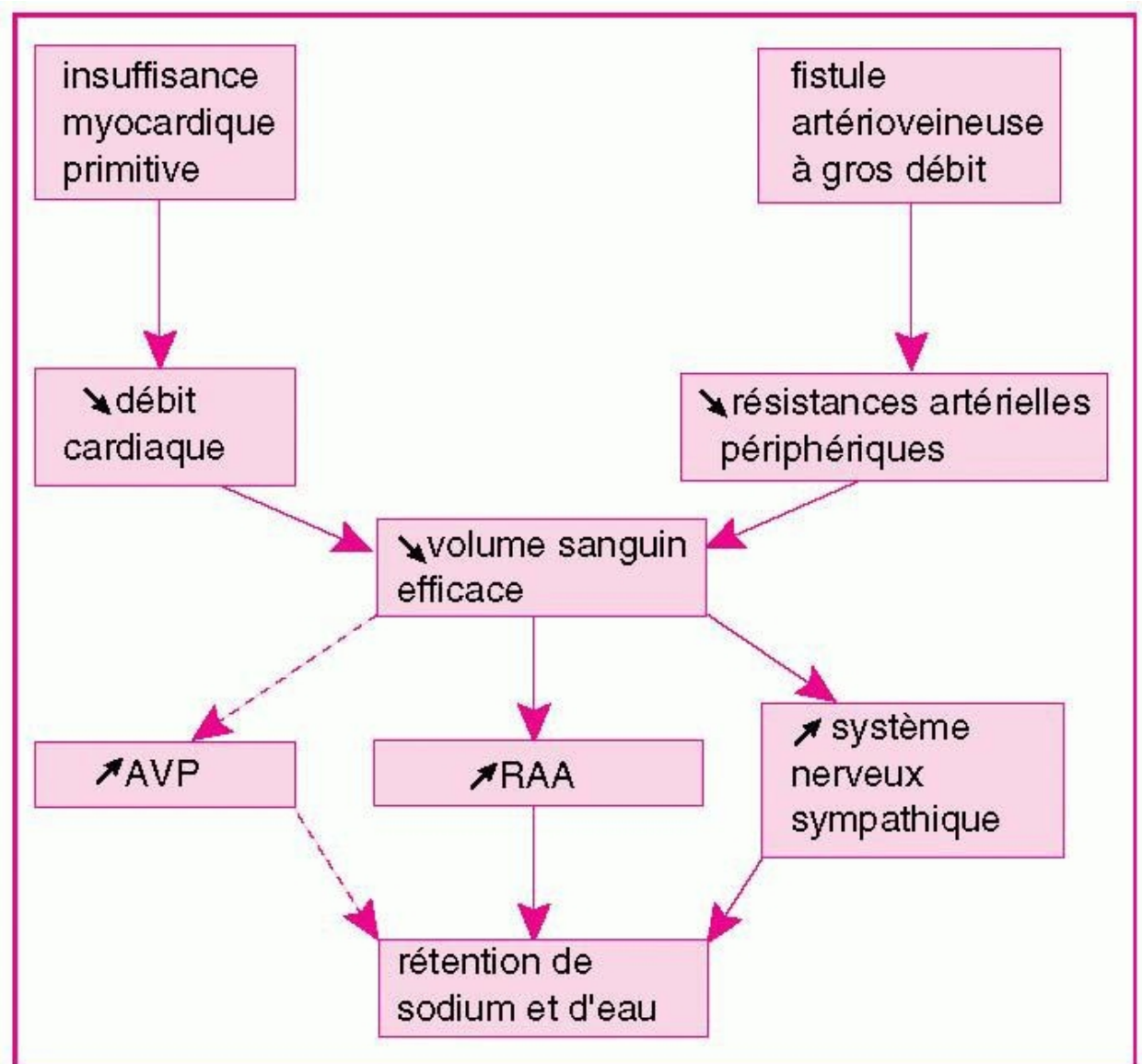


Figure 6.54 Mécanismes de rétention rénale de sodium et d'eau dans l'insuffisance du myocarde primitive et la fistule artérioveineuse. AVP: arginine vasopressine; RAA: rénine angiotensine aldostérone.

Les variations d'apport sodé tendent à entraîner des variations parallèles des volumes plasmatique et extracellulaire. Ces variations de la volémie entraînent un ajustement, en un à deux jours, des sorties de sodium aux entrées, principalement par le biais du système rénine-angiotensine aldostérone.

En pathologie, divers cas peuvent se rencontrer. Une augmentation de l'excrétion rénale de sodium due soit à une diminution primitive de la réabsorption rénale du sodium, soit à une diminution secondaire à un défaut de sécrétion d'aldostérone, entraînera dans le premier cas une compensation par une stimulation de la sécrétion d'aldostérone, alors que dans le second cas la compensation se fera mal.

Une diminution de l'excrétion rénale du sodium liée soit à une réduction du nombre de néphrons, soit à une hypersécrétion primitive d'aldostérone, sera compensée dans le premier cas par une réduction de la sécrétion

d'aldostérone, dans le second par l'augmentation de la sécrétion du facteur natriurétique, les inhibitions au système rénine-angiotensine et du sympathique liés à l'hypervolémie.

L'hypoprotidémie accompagnée d'hypovolémie ou la baisse de la pression artérielle entraînée par différentes maladies (insuffisance cardiaque, cirrhose) sont responsables d'une hypersécrétion d'aldostérone et d'une rétention hydrosodée avec œdèmes.

Les modifications du bilan sodé entraîne en général des modifications du volume plasmatique à l'origine des réactions correctrices. Des pertes extrarénale de Na^+ entraînent une hypovolémie.

Retour au début

BILAN DE L'EAU ET RÉGULATION DE L'OSMOLALITÉ EFFICACE EXTRACELLULAIRE

Répartition de l'eau dans l'organisme et bilan de l'eau (Fig. 6.55)

Le pourcentage d'eau contenu dans la masse maigre (masse totale - masse grasse) est de 73 %. La masse grasse étant pauvre en eau (10%), un sujet très maigre a un contenu en eau maximal de 73% de sa masse totale, alors que le pourcentage d'eau dans la masse totale d'un sujet obèse est beaucoup plus faible. L'eau totale se répartit en fonction du contenu osmotique de chaque compartiment, environ pour deux tiers dans le secteur intracellulaire et pour un tiers dans le compartiment extracellulaire.

Variable régulée. Osmolalité efficace extracellulaire

Le contenu en eau de l'organisme n'est pas directement régulé. La variable régulée est l'osmolalité efficace du milieu intérieur, qui tient sous son contrôle le volume d'eau de l'organisme pour un contenu osmotique constant. À l'état stable, les osmolalités efficaces extra- et intracellulaires sont égales et il n'y a pas de mouvement net d'eau d'un compartiment à l'autre. L'osmolalité mesurée par cryoscopie est d'environ 290 ± 5 mosmol/kg d'eau plasmatique. L'osmolalité efficace chez le sujet normal correspond à cette valeur diminuée de l'osmolalité liée à l'urée (5 mosmol/kg) et au glucose (5 mosmol/kg) qui diffusent librement dans les cellules. L'osmolalité efficace extracellulaire chez le sujet normal correspond aux sels de sodium. Elle peut être calculée comme la concentration plasmatique de sodium multipliée par 2, c'est-à-dire 280 mosmol/kg d'eau (voir « Compartiments liquidiens »).

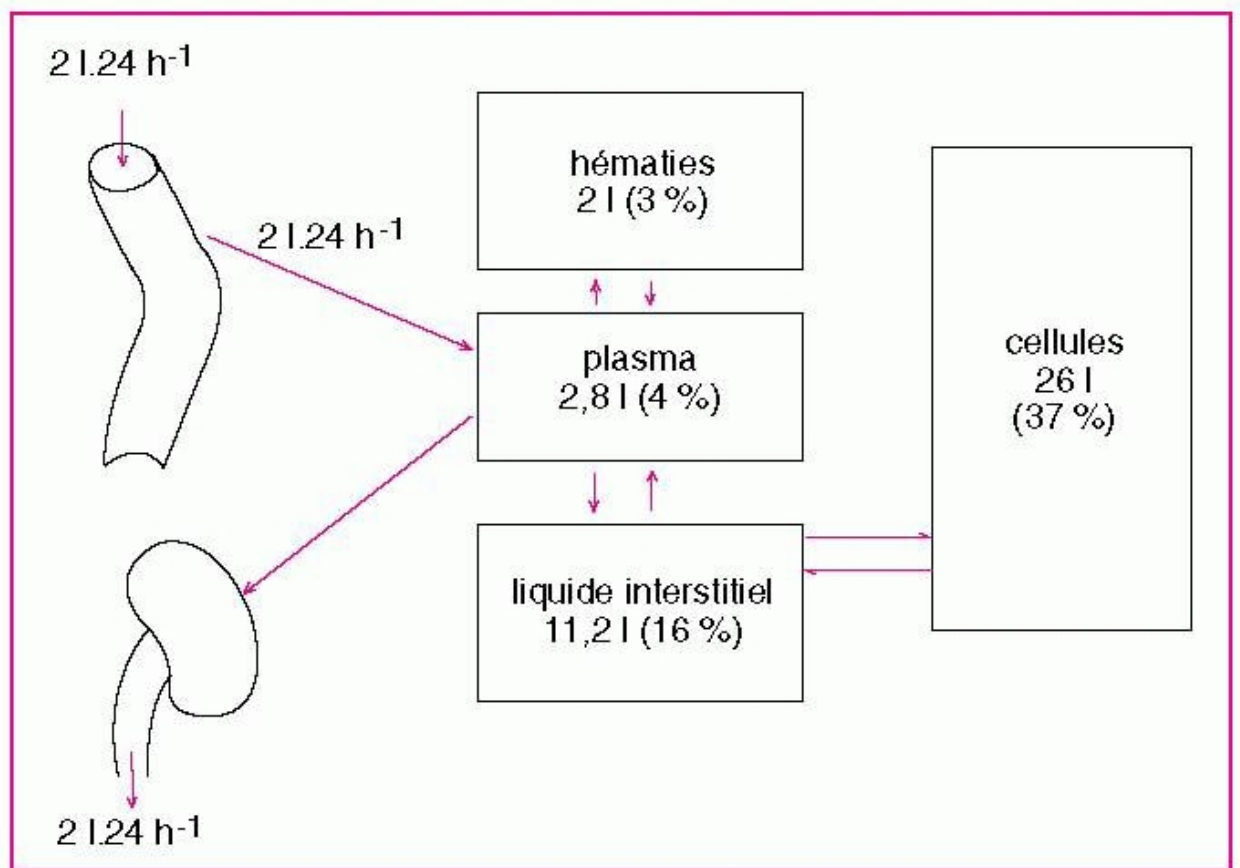


Figure 6.55 Répartition de l'eau dans l'organisme et mouvements internes et externes d'eau chez un homme adulte pesant 70 kg (eau totale, 60% du poids du corps).

Entrées d'eau

Les entrées d'eau sont variables. Les apports *endogènes* sont constitués par l'eau formée lors du métabolisme des protéides, des glucides et des lipides. Cet apport, évalué à environ 500 ml/24 h, est relativement fixe. Les apports *exogènes* d'eau, constitués principalement par l'eau de boisson et l'eau contenue dans les aliments varient entre 1 et 3 l/24 h selon les sujets. Il faut noter que les entrées d'eau sont contrôlées par la sensation de soif.

Sorties d'eau

Les sorties d'eau *extrarénales* sont faibles chez le sujet normal, environ 500 ml/24 h. Elles sont cutanées et respiratoires. La sudation peut, dans certaines conditions extrêmes, entraîner une perte d'eau importante. De même, les pertes respiratoires (0,030 ml par litre ventilé, soit environ 200 ml/24 h) peuvent devenir importantes en cas d'hyperventilation.

Seules les sorties *rénales* d'eau sont contrôlées. Sur les 180 l/24 h d'eau filtrés par les glomérules, 66% sont réabsorbés dans le tubule proximal, 20% dans l'anse de Henle, 13% environ dans le canal collecteur et 1% environ constitue l'urine définitive dans les conditions habituelles (1,8 à 2 litres/24 heures).

Déterminants des entrées d'eau

Les entrées d'eau sont déterminées par la sensation de *soif*, qui se définit comme un impérieux besoin de boire. La soif est stimulée par l'*augmentation de l'osmolalité* plasmatique efficace qui, dans les conditions physiologiques, est liée à une élévation de la concentration plasmatique de sodium. Le seuil osmotique de la soif est défini par la valeur d'osmolalité plasmatique qui déclenche le désir de boire. La valeur moyenne est de 300 mosmol/kg d'eau (correspondant à une concentration plasmatique de sodium de 145 mmol/l). Cette valeur, supérieure au seuil osmotique de libération d'hormone antidiurétique (voir plus loin), correspond à la concentration d'hormone antidiurétique circulante permettant une concentration maximale de l'urine. Ainsi, dans les conditions habituelles, les apports d'eau dépendent plus des habitudes que de la sensation de soif. Cependant, lorsqu'il existe un bilan négatif d'eau, la soif est le seul mécanisme permettant de maintenir l'osmolalité plasmatique, et donc le contenu en eau de l'organisme, à une valeur proche de la normale. Les osmorécepteurs à l'origine de la sensation de soif sont situés dans l'hypothalamus, à proximité des osmorécepteurs permettant la libération de l'hormone antidiurétique (Fig. 6.56). La soif peut aussi être stimulée lors de diminutions importantes de la volémie et de la pression artérielle.

Déterminants des sorties rénales d'eau

L'*hormone antidiurétique* (ADH), ou arginine vasopressine (AVP) chez l'homme, est un peptide résultant d'une neurosécrétion hypothalamo-hypophysaire. La vasopressine est synthétisée dans les corps cellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires. Elle est transportée le long des axones de la tige pituitaire et stockée au niveau de la post-hypophyse (Fig. 6.56).

L'ADH joue un rôle majeur dans l'adaptation des sorties rénales d'eau aux entrées. L'administration d'ADH est suivie d'une réduction immédiate de la diurèse, sans que le débit de filtration glomérulaire ne varie significativement. Cette hormone *augmente la réabsorption d'eau dans le tubule collecteur cortical et le canal collecteur cortical et médullaire*, où sont situés des récepteurs membranaires spécifiques de l'hormone. Le débit d'urine à la sortie du tubule contourné distal est élevé, environ 10-15 l/24 h, avec une osmolalité très inférieure à celle du plasma (100 mosmol/kg). En présence d'ADH, 80% de l'eau quittant le tubule contourné distal est réabsorbée dans le tubule collecteur initial où l'urine devient iso-osmotique au plasma et 15% est réabsorbée dans le canal collecteur cortical et médullaire. Ainsi le débit urinaire diminue (< 1 l/24 h) et l'osmolalité urinaire s'élève pour atteindre 1 200 mosmol/l, égale à l'osmolalité interstitielle de la papille. En effet, le mode d'action de l'ADH est de *perméabiliser* ces segments tubulaires à l'eau. La fixation de l'ADH sur son récepteur membranaire basolatéral (récepteur V2) stimule la production cellulaire d'AMP cyclique, qui est responsable de l'insertion de canaux à eau (aquaporine 2) intracytoplasmique dans la membrane apicale (exocytose) (Fig. 6.57). La réabsorption d'eau se fait uniquement sous l'action des différences de concentration osmotique de part et d'autre de la paroi des tubules collecteurs cortical et médullaire (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »). Ainsi, chez le sujet normal, la concentration d'ADH circulante détermine l'excrétion d'eau et l'osmolalité urinaire (Fig. 6.58).

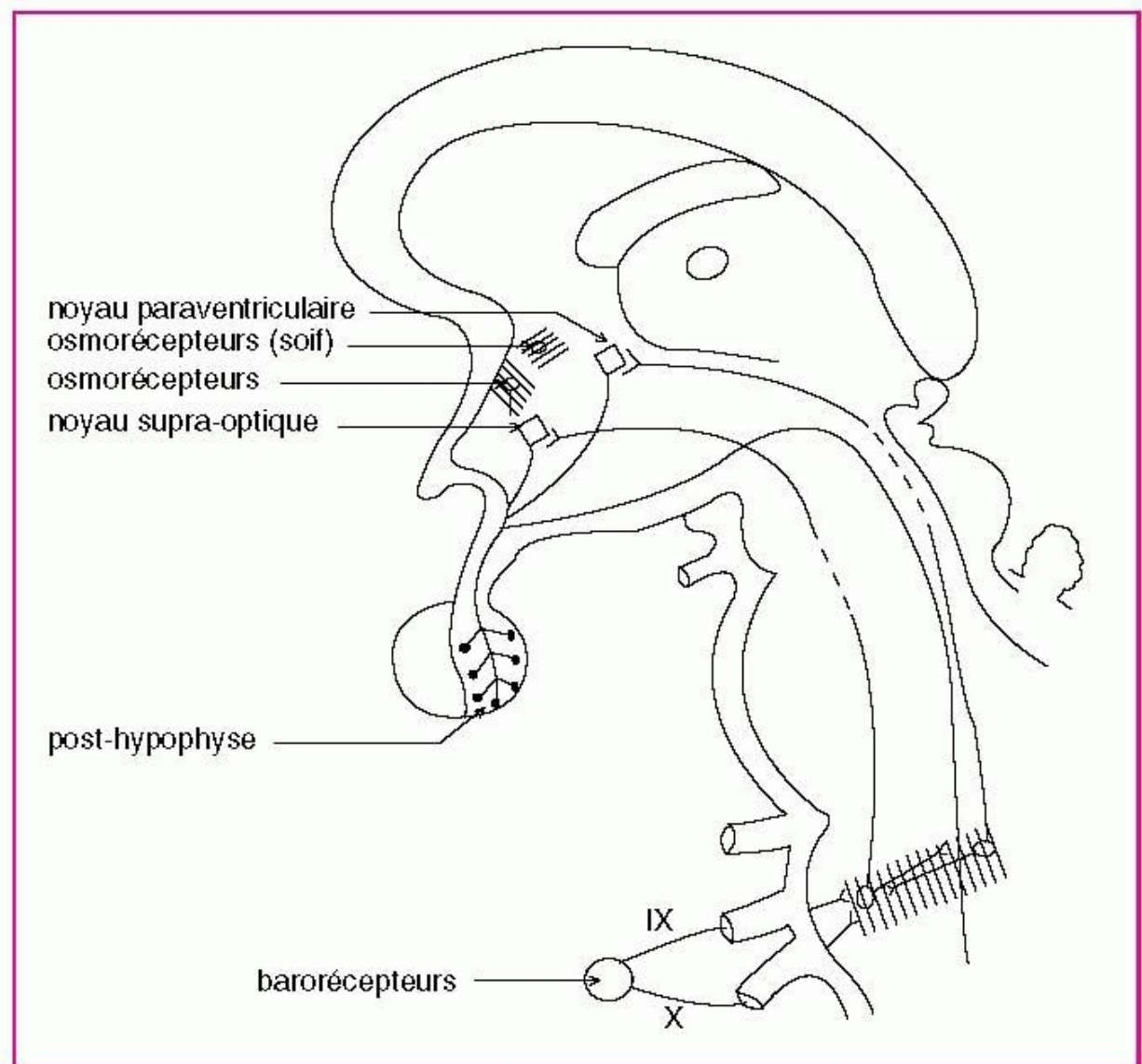


Figure 6.56 Hypothalamus et neurohypophyse. Voies afférentes.

Il faut noter cependant que l'osmolalité efficace interstitielle médullaire interne est liée principalement à la présence de NaCl (300 mmoles soit 600 mOsm/l) et à un moindre degré à la présence de sels de potassium et de NH_4^+ . La présence d'urée en concentration importante dans l'interstitium (600 mmoles, soit 600 mOsm/l) ne joue aucun rôle osmotique efficace, la très grande perméabilité du canal collecteur médullaire interne terminal, en présence d'ADH, permet l'égalisation des concentrations d'urée de part et d'autre du canal collecteur par diffusion rapide d'urée.

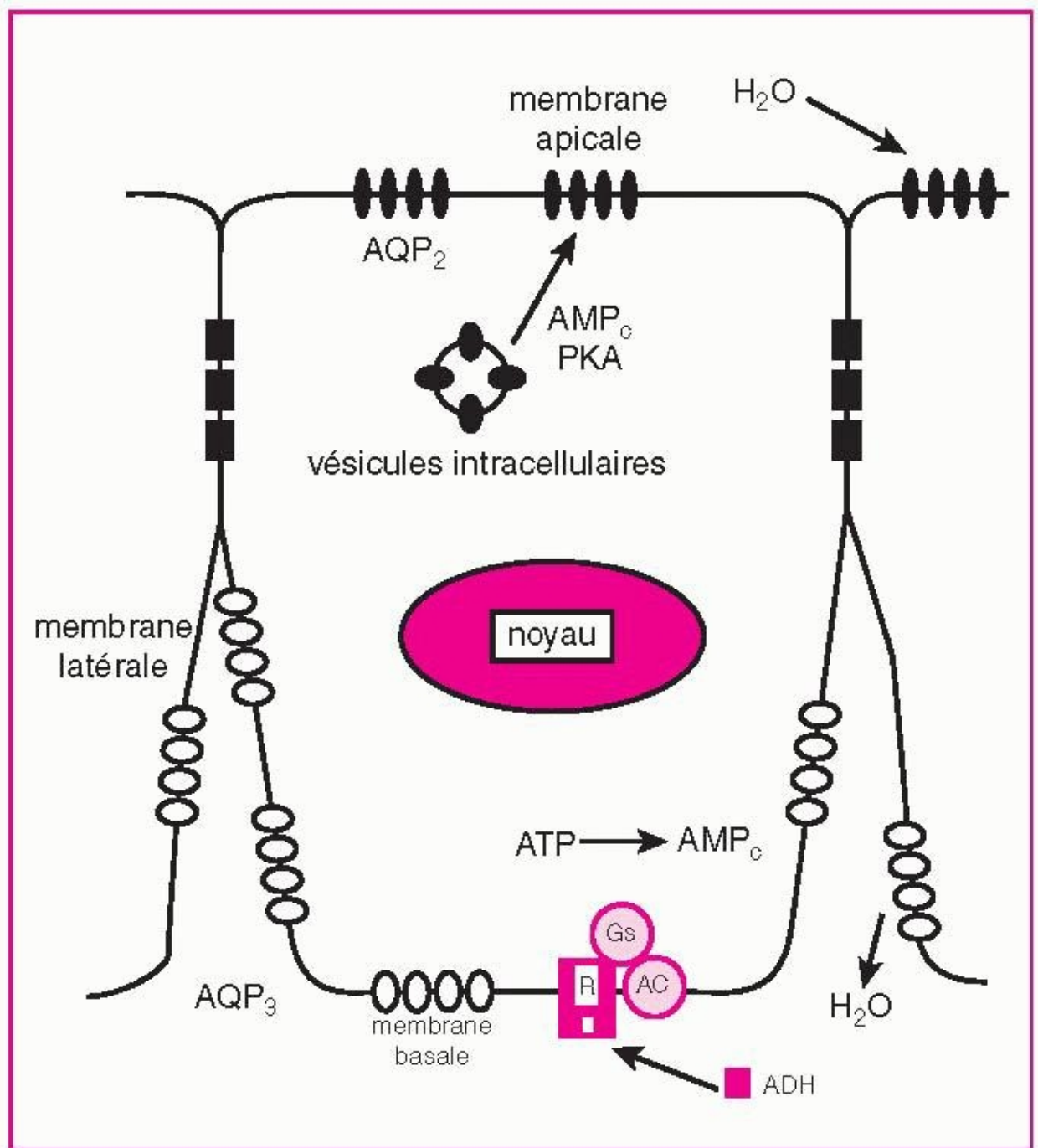


Figure 6.57 Canaux à H₂O (aquaporines 2 et 3) dans le canal collecteur.

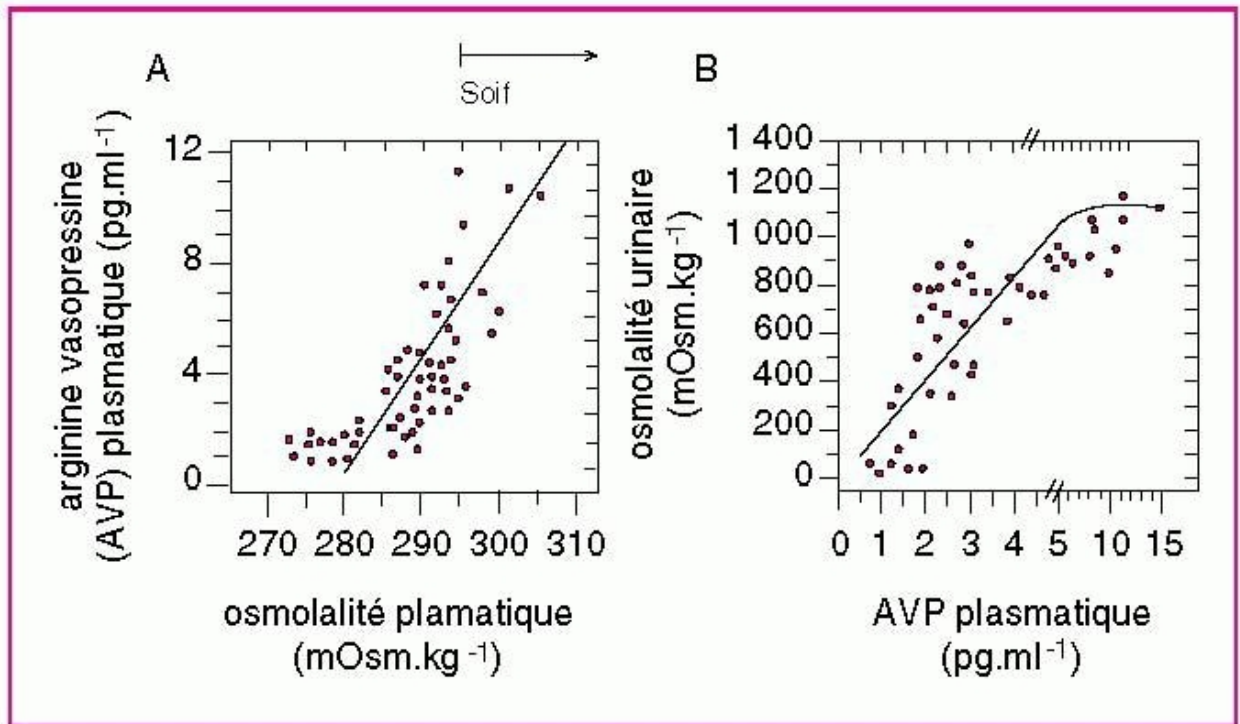


Figure 6.58 Relations entre la vasopressine plasmatique et l'osmolalité plasmatique d'une part (A) et l'osmolalité urinaire d'autre part (B). La flèche indique l'osmolalité plasmatique déclenchant la soif.

En l'absence d'ADH, le tubule collecteur initial, le canal collecteur cortical et médullaire sont imperméables à l'eau, ce qui explique que le débit urinaire augmente considérablement ($> 10 \text{ l/24 h}$), et l'osmolalité urinaire est très inférieure à celle du plasma, pouvant atteindre 60 mOsm/l . L'osmolalité interstitielle médullaire interne reste élevée mais diminue modérément (600 mOsm/l) du fait d'une perméabilité constitutive basale à l'eau du canal collecteur médullaire interne en l'absence d'ADH et d'un gradient osmotique transépithélial très important. Cela permet une réabsorption d'eau paradoxalement supérieure en valeur absolue à celle observée en restriction hydrique en présence d'ADH, ce qui explique la dilution des solutés du liquide interstitiel médullaire interne (Fig. 6.59).

Stimulus osmotique de la libération d'ADH

Le stimulus physiologique de la libération d'ADH est l'augmentation de l'osmolalité efficace plasmatique (Fig. 6.58) qui, dans les conditions physiologiques, est liée à une augmentation de la concentration plasmatique de sodium. Les *osmorécepteurs* sont situés dans l'hypothalamus (Fig. 6.56). Au-dessous d'un seuil d'environ 280 mosmol/kg d'eau (correspondant à une concentration plasmatique de sodium de 135 mmol/l), la sécrétion d'ADH est quasiment nulle. Au-dessus de ce seuil, toute augmentation de l'osmolalité plasmatique entraîne une augmentation proportionnelle de la concentration plasmatique d'ADH, de manière à peu près linéaire ($0,5 \text{ pg/ml}$ d'ADH pour une augmentation d' 1 mosmol/kg d'eau, Fig. 6.58). L'activité antidiurétique est maximale (osmolalité urinaire: $1\ 000\text{-}1\ 200 \text{ mosmol/kg}$ d'eau) pour une

osmolalité plasmatique d'environ 300 mosmol/kg d'eau (correspondant à une concentration plasmatique de sodium de 145 mmol/l).

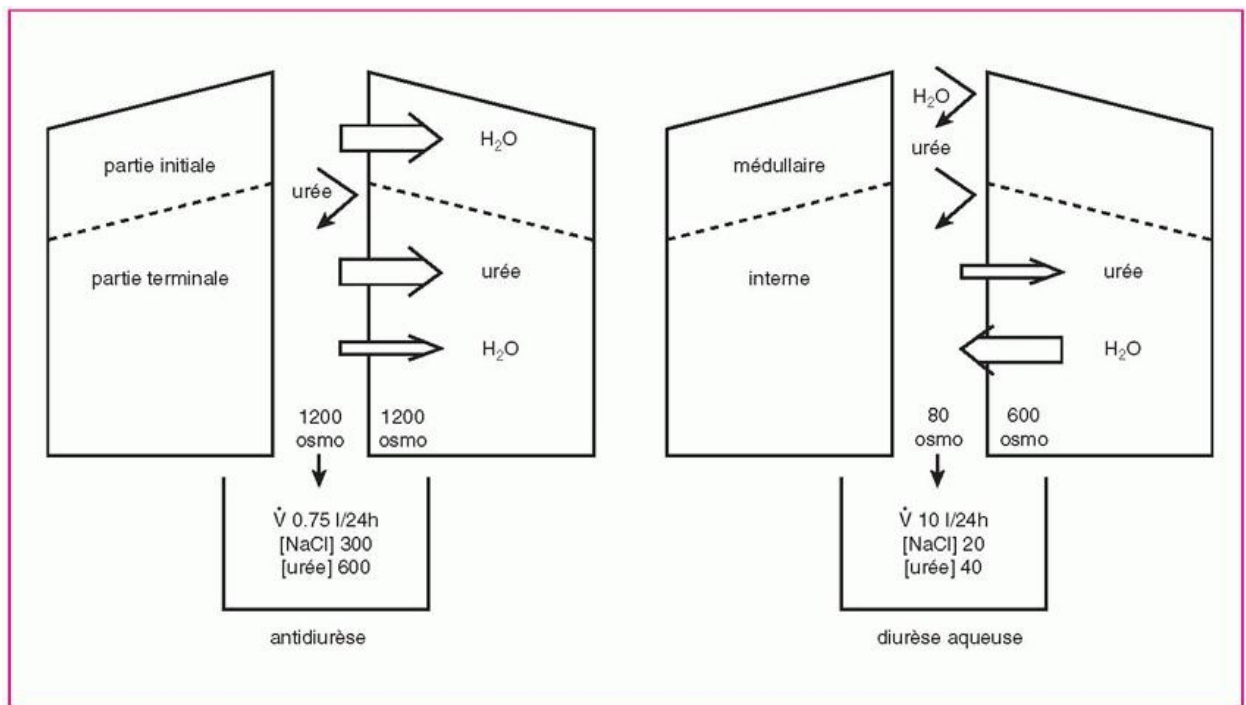


Figure 6.59 Transports d'eau et d'urée dans le canal collecteur médullaire interne en antidiurèse et en diurèse aqueuse.

Stimulus hémodynamique

Une *hypovolémie* et/ou une *hypotension artérielle* stimule la sécrétion d'ADH selon une relation exponentielle (Fig. 6.60). Une diminution inférieure à 10% de la volémie et de la pression artérielle ne modifie pas ou à peine la concentration de l'ADH circulante, alors qu'une diminution supérieure à 10% de la volémie stimule progressivement la sécrétion d'ADH pour aboutir à des concentrations supérieures à celles qui sont responsables d'une antidiurèse maximale. Les barorécepteurs sont situés dans les oreillettes cardiaques (secteur à basse pression) et dans la crosse aortique et le sinus carotidien (secteur à haute pression). Les voies afférentes empruntent les nerfs vague et glossopharyngien, puis cheminent dans le tronc cérébral jusqu'à l'hypothalamus (Fig. 6.56). De manière générale, l'hypovolémie et l'hypotension artérielle déplacent le seuil osmotique de sécrétion de l'hormone antidiurétique à une valeur inférieure à 280 mosmol/kg d'eau et augmentent la sensibilité de la réponse de l'ADH aux variations d'osmolalité. L'hypervolémie et l'hypertension artérielle ont un effet inverse.

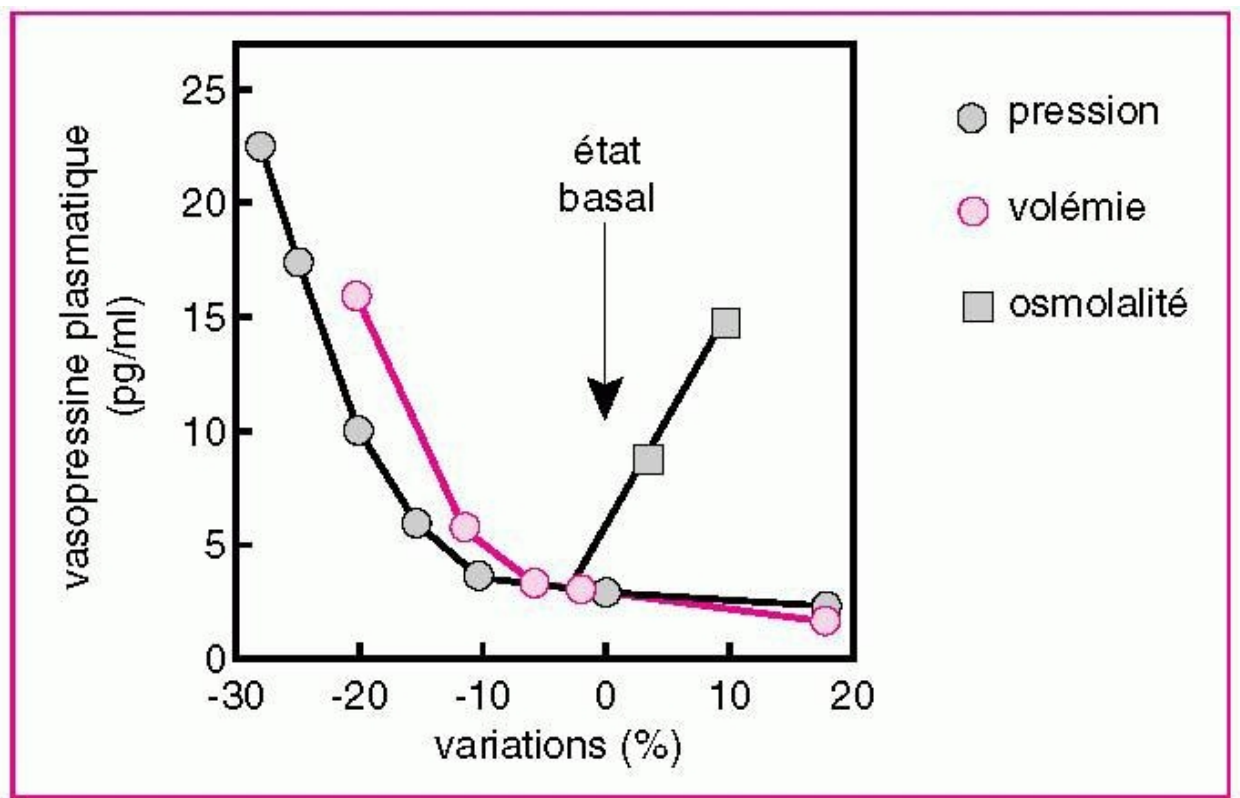


Figure 6.60 Effets des stimulus hémodynamiques (exprimés en variations en pourcentage) sur la sécrétion de vasopressine.

Autres stimulus

Il existe d'autres stimulus entraînant une sécrétion d'ADH. La nausée est un stimulus très puissant. Le stress, l'hyperthermie, l'hypoxie majeure peuvent stimuler également la sécrétion d'ADH.

La masse d'eau contenue dans l'organisme est d'environ 60% de la masse corporelle chez un individu. L'osmolalité efficace est de 285 ± 5 mosmol/kg d'eau.

L'osmolalité efficace est la variable régulée directement par l'organisme, qui entraîne, indirectement, la constance du volume d'eau. Lors de variations usuelles des apports liquidiens chez le sujet normal, l'augmentation de l'osmolalité entraîne la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) et pour des valeurs élevées, la sensation de soif.

Les osmorécepteurs sont situés dans l'hypothalamus. La sécrétion d'ADH et la soif ne deviennent dépendantes de la volémie (barorécepteurs auriculaires) ou de la pression artérielle que pour une diminution de plus de 10% de leurs valeurs de base.

Adaptations aux variations d'apports d'eau (Fig. 6.61)

Restriction hydrique

Lorsqu'un sujet diminue son apport liquidien de 2 l/24 h à 0,75 l/24 h, avec un

apport osmotique de 900 mosmol/24 h, l'excrétion d'eau diminue progressivement jusqu'à 0,75 l/24 h (0,5 ml/min), alors que la quantité totale d'osmoles ingérée est éliminée. Dans les heures qui suivent le début de la restriction hydrique, le rein élimine une quantité d'eau supérieure aux apports, ce qui élève l'osmolalité plasmatique de 6 mosmol/kg d'eau. Cela stimule la sécrétion d'ADH, qui passe de 2 à 5 pg/ml, permettant une réabsorption d'eau progressive par le tubule collecteur cortical et médullaire. L'osmolalité urinaire s'élève jusqu'à 1200 mosmol/kg d'eau, ce qui, pour un débit de 0,75 l/24 h, permet d'excréter les 900 mosmol/24 h ingérées. Cette osmolalité urinaire maximale ne peut être dépassée. Ceci explique qu'un faible apport hydrique, inférieur à 0,75 l/24 h, ne permette pas d'équilibrer le bilan de l'eau et soit responsable d'une déshydratation globale progressive. *Un sujet soumis à une restriction hydrique de 0,75 l/24 h a donc une osmolalité plasmatique modérément augmentée et une sécrétion élevée d'ADH assurant une antidiurèse maximale.* Le bilan d'osmoles, en particulier le bilan de sodium, n'est pas modifié. La perte de poids est très modérée, de l'ordre de 500 g.

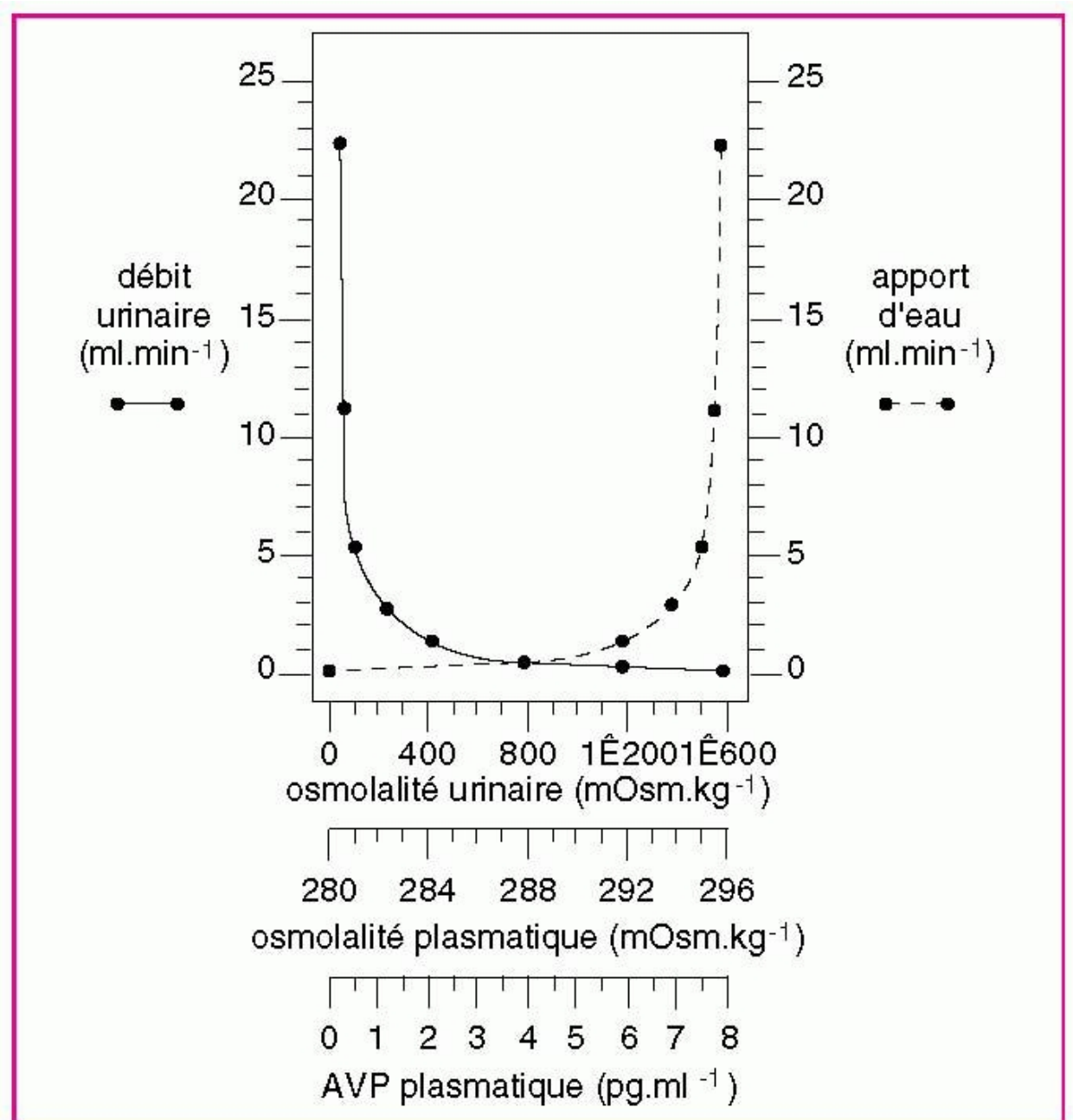


Figure 6.61 Relations entre le débit urinaire ou l'apport d'eau et l'osmolalité urinaire, l'osmolalité plasmatique et l'arginine vasopressine (AVP) plasmatique chez un sujet adulte normal recevant un apport de soluté de 800 mosmol/24 h.

Surcharge hydrique (Fig. 6.61)

Lors d'une charge aqueuse d'environ 15 l/24 h (soit 10 ml/min) chez un sujet ayant un apport osmotique de 900 mosmol/24 h, le rein élimine une quantité d'eau inférieure aux apports pendant quelques heures; il en résulte une diminution modérée de l'osmolalité plasmatique de 6 mosmol/kg d'eau qui suffit à inhiber complètement la sécrétion d'ADH. L'absence d'ADH circulante rend le tubule collecteur cortical et médullaire imperméable à l'eau, et l'urine, qui est hypo-osmotique à l'entrée du tubule distal, le reste le long du collecteur. Le sujet élimine alors une quantité d'eau très importante, de 15 l/24 h, avec une osmolalité urinaire minimale, de 60 mosmol/kg d'eau, permettant d'éliminer les

900 mosmol/24 h ingérées. Ainsi, chez un sujet soumis à une charge aqueuse permanente, l'hypo-osmolalité plasmatique est modérée et la sécrétion d'hormone antidiurétique circulante nulle. Une charge aqueuse supérieure à 15 l/24 h entraînerait un bilan d'eau positif croissant avec une hypo-osmolalité progressive. La réabsorption de sodium continue dans le canal collecteur, ce qui explique que l'osmolalité urinaire (60 mosmol/kg d'eau) soit inférieure à l'osmolalité que l'on observe à la fin du tubule distal (100 mosmol/kg d'eau).

Par conséquent, chez l'homme, le rein permet dans une large mesure de dissocier les réponses à des perturbations du bilan d'eau et du bilan d'osmoles, ce qui permet à l'organisme de s'adapter à des apports très variables d'osmoles et d'eau.

Situations pathologiques: altérations de l'osmolalité efficace plasmatique

L'osmolalité plasmatique dépend, pour un apport osmotique fixe, du bilan hydrique. Les entrées liquidiennes per os sont variables. Les sorties rénales d'eau dépendent du débit de filtration glomérulaire et de la réabsorption d'eau par le néphron dans les parties distales.

Hyponatrémie et hypotonie extracellulaire

Définie par une concentration plasmatique de sodium inférieure à 135 mmol/l et une osmolalité plasmatique mesurée inférieure à 280 mosmol/kg d'eau, une hyponatrémie associée à une hypoosmolalité plasmatique est expliquée par un contenu en eau supérieur au contenu en sodium, ce dernier pouvant être normal, augmenté ou diminué (voir chapitre « Compartiments liquidiens »). Elle reflète toujours une hyperhydratation cellulaire. Cette hyponatrémie hypotonique peut être liée à une surcharge aqueuse dépassant la capacité d'excrétion d'un rein normal, ou peut être liée à une incapacité du rein à excréter un apport hydrique normal.

Dans le cas d'une charge hydrique dépassant la capacité d'excrétion du rein normal, le débit urinaire est supérieure à 10 ml/min, l'osmolalité urinaire mesurée est appropriée à la charge hydrique et sa valeur est inférieure à 100 mosmol/kg d'eau (au minimum 60 mosmol/kg d'eau). Cette situation est très rarement observée chez un sujet dont les apports osmotique sont normaux (900 mosmol/24 h), car il faudrait des apports hydriques considérables, supérieurs à 15 l/24 heures. Cette situation est exceptionnellement observée chez les patients atteints de schizophrénie qui ont des pulsions qui les amènent à boire brusquement des quantités considérables de liquides. Cette situation est plus fréquemment observée pour une surcharge liquidienne moins importante chez des sujets qui ont des apports osmotiques faibles. En effet, un sujet ayant une alimentation très insuffisante avec un apport osmotique de seulement 300 mosmol/24 h, et donc une excrétion urinaire osmotique identique, ne peut excréter que 5 litres d'eau pour une capacité de dilution minimale normale à 60 mosmol/kg d'eau urinaire.

Dans le cas d'une incapacité du rein à excréter un apport hydrique normal, l'osmolalité urinaire est supérieure à 150 mosmol/kg d'eau ce qui témoigne de la réponse rénale inappropriée. En dehors de l'insuffisance rénale avancée, la

cause est une hypersécrétion d'ADH. Deux catégories de situations peuvent être observées: l'antidiurèse est inappropriée à l'hyponatrémie, mais elle est appropriée au stimulus volémique secondaire de la sécrétion d'ADH. C'est le cas d'une hypovolémie vraie ou efficace; l'antidiurèse est inappropriée à l'hyponatrémie et au stimulus volémique; il s'agit alors d'une hypersécrétion autonome d'ADH, c'est le cas du syndrome appelé sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). Dans la première situation avec stimulation volémique de la sécrétion d'ADH, il s'agit d'une hypovolémie vraie ou efficace majeure avec réduction du débit de filtration glomérulaire. Une hypovolémie vraie avec diminution de la volémie supérieure à 15 % peut être observée dans les états de grande déshydratation extracellulaire par perte de sodium d'origine rénale ou extrarénale, avec hypersécrétion adaptée d'ADH. Il peut s'agir également d'une hypovolémie efficace telle qu'elle est observée dans certains syndromes avec hyperhydratation extracellulaire comme l'insuffisance cardiaque congestive et la cirrhose hépatique décompensée (voir chapitre «Bilan de sodium»). Dans toutes ces situations, le dénominateur commun stimulant la sécrétion d'ADH est la diminution majeure du volume sanguin artériel ou volume circulant efficace (Fig. 6.62). Dans ces situations d'hypovolémie majeure vraie ou efficace, la stimulation de la sécrétion d'ADH explique la création de l'hyponatrémie. Son maintien est expliqué par le fait que le seuil osmotique de la sécrétion d'ADH est diminué, c'est-à-dire que l'hyponatrémie n'inhibe plus la sécrétion d'ADH à la différence du sujet normal. Enfin, l'excrétion urinaire de sodium est quasi nulle, adaptée à l'hypovolémie vraie ou efficace (sauf en cas de perte rénale de sodium). Dans la deuxième situation, celle du SIADH, l'hyponatrémie est expliquée par le fait que l'hypersécrétion d'ADH est relativement autonome. La volémie reste normale et l'excrétion urinaire normale de sodium est adaptée aux apports. Les effets de l'administration chronique d'ADH qui représente un bon modèle expérimental de SIADH ont été bien étudiés (Fig. 6.63). La rétention d'eau se fait pour deux tiers dans le volume intracellulaire et pour un tiers dans le volume extracellulaire. L'expansion initiale du volume extracellulaire est responsable d'une augmentation transitoire de la natriurèse créant un bilan négatif modéré de sodium. À l'état stable, la balance de sodium redevient équilibrée et le rein excrète une quantité de sodium égale aux apports. La diurèse est très faible initialement, avec une urine très hyperosmotique, mais il apparaît secondairement un phénomène d'échappement rénal à l'effet de l'ADH avec une diurèse qui redevient égale aux apports, ce qui permet de maintenir stable l'hyponatrémie et réduit l'augmentation initiale de l'osmolalité urinaire qui reste cependant inappropriée, supérieure à 150 mosmol/kg d'eau. Ce phénomène d'échappement semble lié à la diminution de la synthèse des canaux à eau (aquaporine 2) apicaux sous l'influence de l'hyponatrémie.

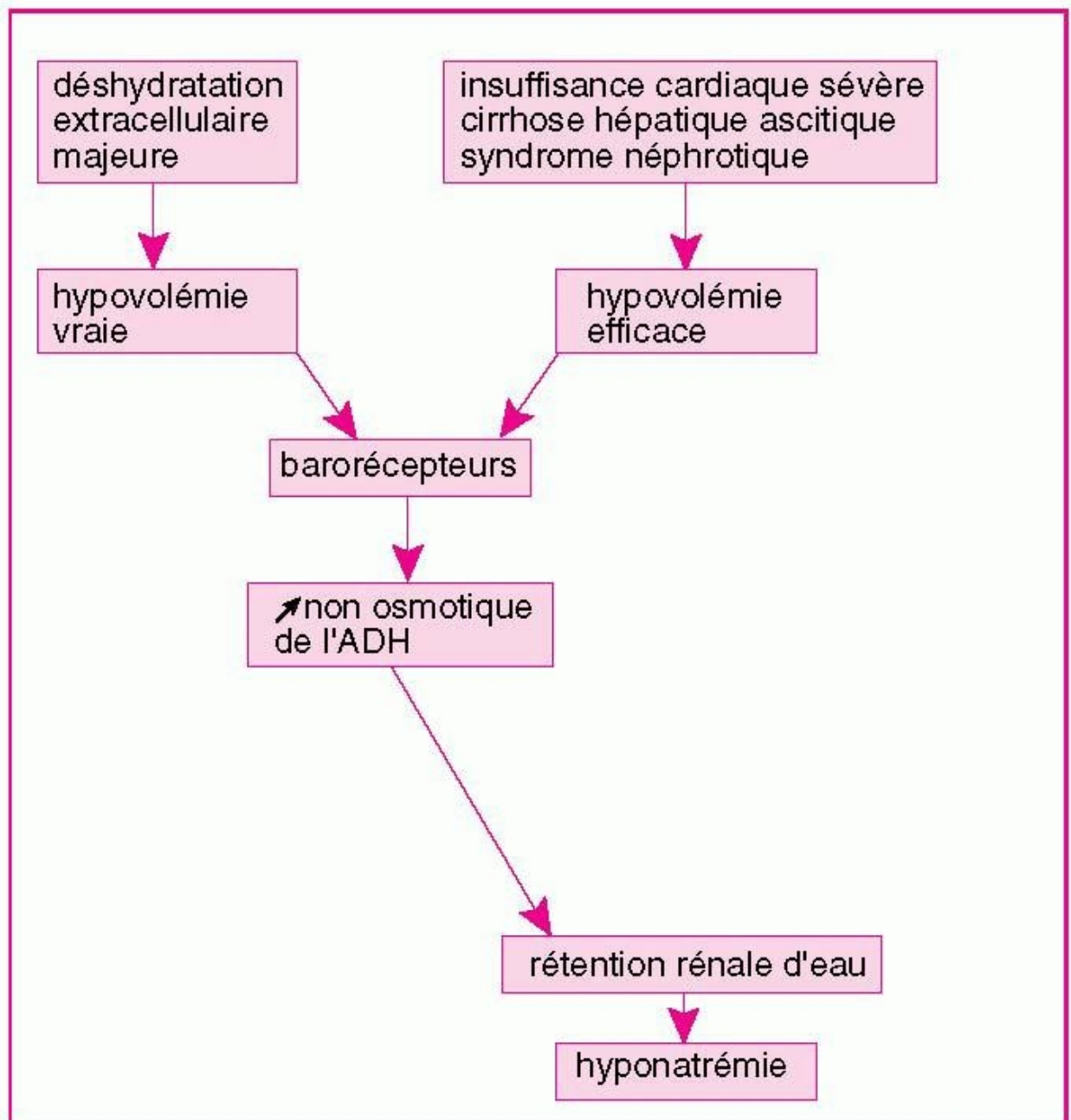


Figure 6.62 Mécanismes responsables d'une rétention d'eau avec hyponatrémie par stimulation de la sécrétion d'ADH secondaire à une hypovolémie vraie ou efficace.

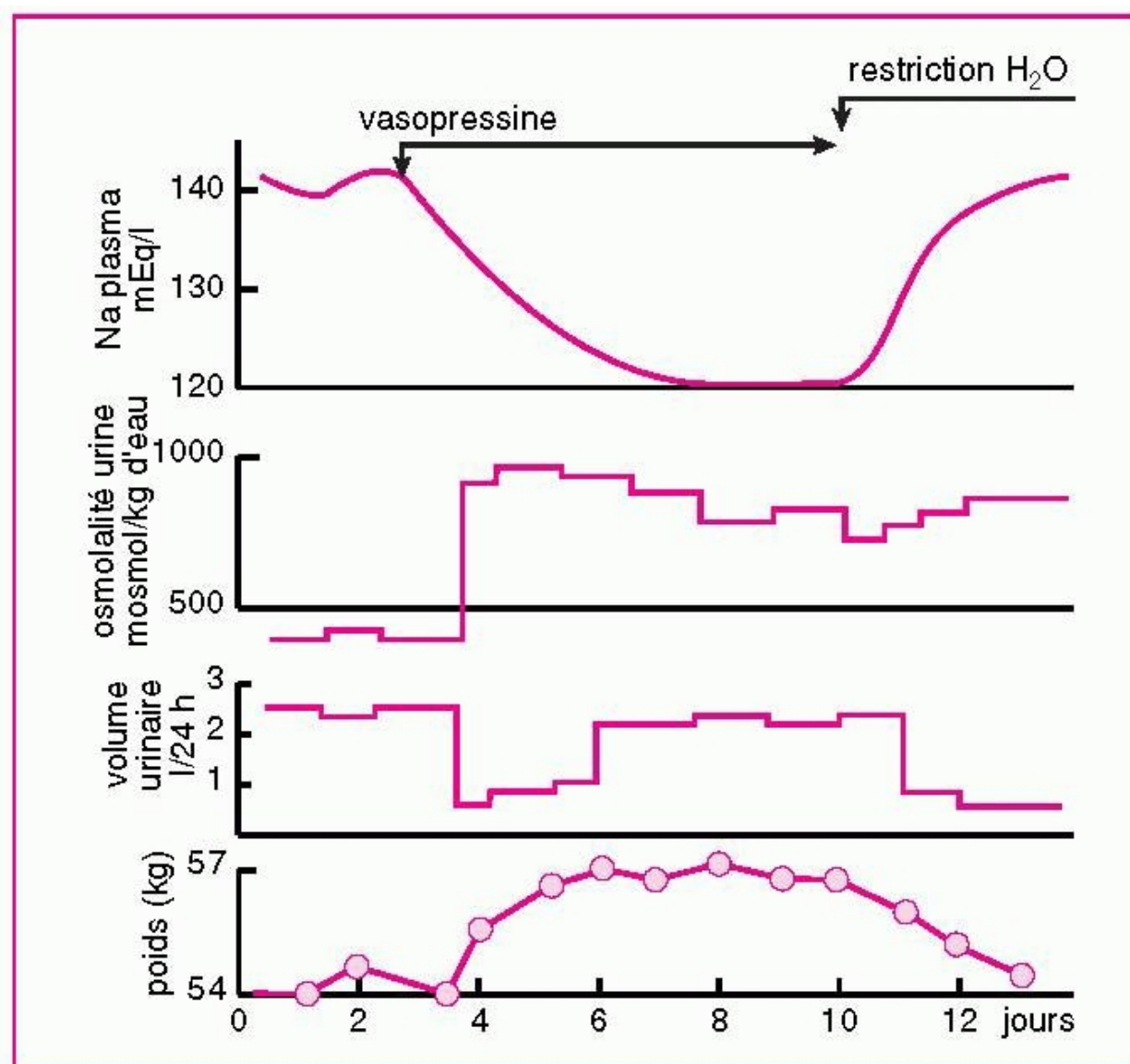


Figure 6.63 Effets de l'administration prolongée de vasopressine à doses pharmacologiques chez des sujets normaux (tableau de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH).

	U Osmol mosmol/kg d'eau	ADH plasmatique
Pertes d'eau extrarénales ou adipsie	> 900	↑
Pertes d'eau rénales		
- Diabète insipide neurogène	< 290	↓
- Diabète insipide rénal	< 290	↑
- Diurèse osmotique	300-350	↑

N.B. L'hyperosmolalité plasmatique n'apparaît que si soif non satisfaite ou absente.

Les principales caractéristiques et causes d'hyponatrémie hypotonique sont représentées dans le tableau 6.9 .

Hypernatrémie avec hypertonie extracellulaire

L'hypernatrémie définie par une natrémie > 145 mmol/l reflète un contenu en eau inférieur au contenu en sodium, celui-ci pouvant être diminué, normal ou augmenté. L'hypernatrémie est toujours le reflet d'une hyperosmolalité efficace extracellulaire et donc d'une déshydratation cellulaire. Ces situations sont beaucoup plus rares car elles ne peuvent apparaître que s'il existe un trouble associé de la soif, ou un trouble de la conscience empêchant l'expression de la sensation de soif, ou une soif non satisfaite.

En dehors des situations rares d'administration intempestive de solution hypertonique de sodium, l'hypernatrémie aiguë est observée dans les situations de pertes d'eau pure ou pertes hypotoniques non remplacées, c'est-à-dire impliquant un trouble majeur de la soif. Il peut s'agir de *perte extrarénale d'eau pure* d'origine respiratoire par évaporation chez des sujets trachéotomisés ou de pertes hypotoniques par sudation profuse (la sueur est isoosmotique mais hypotonique car la concentration de sodium est inférieure à celle du plasma). Dans ces situations de perte extrarénale, la réponse rénale est appropriée avec une oligurie (débit urinaire inférieur à 0,5 ml/min) et une osmolalité urinaire de 900 mosmol/kg d'eau.

Il peut aussi s'agir de *perte rénale d'eau* (cas du diabète insipide neurogénique ou néphrogénique) en l'absence d'apport hydrique suffisant. L'absence de sécrétion d'ADH (diabète insipide neurogénique) ou l'insensibilité complète du rein à l'effet de l'ADH (diabète insipide néphrogénique) est responsable d'une polyurie hypoosmotique initiale (liée à l'inhibition de la réabsorption d'eau dans le canal collecteur), avec une osmolalité urinaire inférieure à l'osmolalité plasmatique. En l'absence d'apport hydrique suffisant, une déshydratation globale sévère s'installe avec hypernatrémie très mal tolérée et seuls des mécanismes indépendants de l'ADH permettent de limiter la polyurie. La déshydratation globale entraîne une réduction progressive du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium dans le tubule proximal, ce qui diminue la polyurie, en réduisant le débit d'eau présenté au canal collecteur.

Il peut s'agir enfin d'une *polyurie osmotique sévère* (ou diurèse osmotique) lors d'un diabète sucré décompensé avec hyperglycémie majeure. Dans ces cas, l'augmentation considérable du glucose filtré dépasse largement la capacité de réabsorption rénale de ce sucre. Le glucose se comporte alors comme une substance non réabsorbable, réduisant la réabsorption d'eau et de sodium dans le néphron (la réabsorption de sodium est diminuée du fait de la réduction de la concentration de sodium dans le fluide tubulaire, ce qui crée un gradient de

sodium défavorable) avec, comme conséquence, une perte rénale de sodium et d'eau (osmolalité urinaire voisine de l'osmolalité plasmatique). Par ailleurs, le gradient osmotique corticopapillaire rénal n'est pas maintenu du fait d'un débit sanguin très élevé dans les vasa recta (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »). La conséquence est une polyurie isoosmotique, les mécanismes de concentration de l'urine étant devenus inefficaces. En effet, la sécrétion d'ADH est bien stimulée par l'hyperosmolalité liée au glucose, mais l'eau n'est plus réabsorbée dans le canal collecteur médullaire du fait de la disparition du gradient osmotique corticopapillaire. La concentration urinaire de sodium reste bien inférieure à celle du plasma et une hypernatrémie progressive apparaît.

Les principales caractéristiques et causes d'hyperosmolalité plasmatique sont représentées dans le tableau 6.10 .

	U osmol mosmol/kg d'eau	[ADH] plasmatique
Excès d'apport d'eau	< 100	↓
Hypersécrétion d'ADH		
- secondaire à hypovolémie vraie ou efficace	> 150	↑
- primitive (SIADH)	> 150	↑

Syndromes polyuro-polydipsiques

Ces situations se définissent par un débit urinaire généralement nettement supérieur à 3 l/24 heures en situation d'apport alimentaire et de boisson libre. Ces sujets n'ont pas de déficit de la soif et donc une concentration plasmatique de sodium dans les limites de la normale, ce qui témoigne d'un volume intracellulaire conservé. Ces situations sont donc généralement bien supportées.

La polyurie peut être le phénomène primitif et la polydipsie le phénomène secondaire traduisant la mise en jeu normale de la soif. Il peut s'agir d'une polyurie osmotique ou aqueuse. La polyurie osmotique est le plus souvent due à un diabète sucré et l'urine est riche en glucose. En revanche, en cas de polyurie aqueuse, due à un diabète insipide neurogénique ou néphrogénique complet l'osmolalité urinaire est le plus souvent inférieure à l'osmolalité plasmatique. Le mécanisme régulateur normalement mis en jeu est la sensation de soif, déclenchée par l'hypernatrémie initiale, qui permet, en augmentant les ingestions d'eau, de ramener la natrémie à des valeurs normales ou normales hautes. Le déclenchement d'une sensation de soif est fondamental dans cette situation et explique, à l'état stable, la polyurie (augmentation du débit urinaire) hypoosmotique avec polydipsie (augmentation de l'ingestion de liquide).

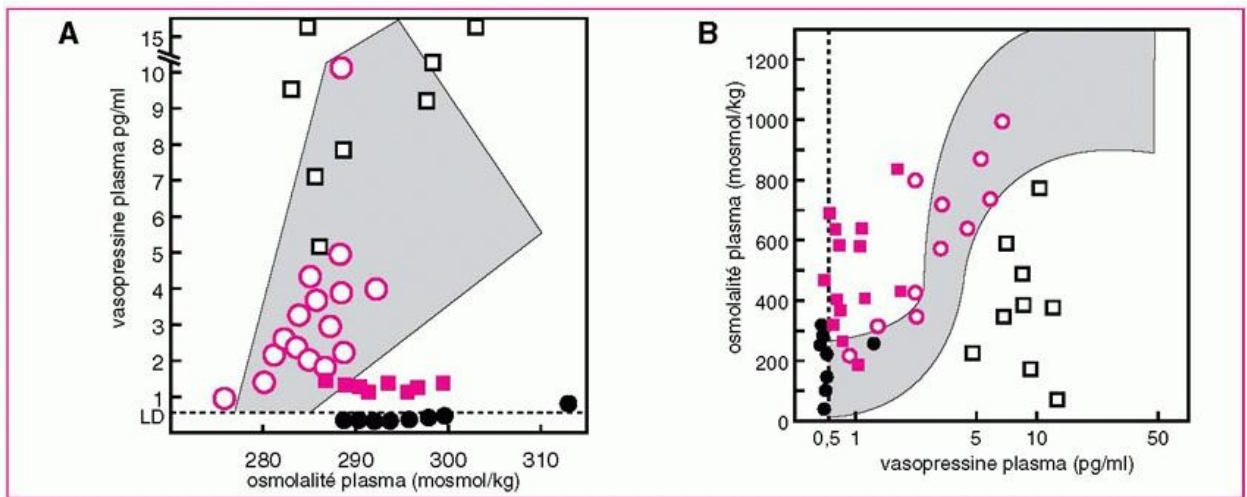


Figure 6.64 A. variations de la vasopressine circulante lors de modifications induites de l'osmolalité plasmatique; B. variations de l'osmolalité urinaire en fonction de la vasopressine circulante. •: diabète insipide neurogénique total

ou ■ : partiel; ...:diabète insipide rénal; ○ : polydipsie primitive. Zones grises: sujets normaux.

La polydipsie peut être primitive et la polyurie secondaire. Dans cette situation, la baisse initiale de la natrémie supprime la sécrétion d'ADH. La conséquence est une polyurie hypoosmotique, ce qui permet de maintenir la natrémie dans les limites de la normale ou normale basse.

La manière la plus simple de reconnaître la cause d'un syndrome polyuro-polydipsique (une fois éliminée la diurèse osmotique) est de faire une épreuve de restriction hydrique suivie de l'administration de dDAVP (analogue de synthèse de l'ADH qui a une durée de vie de plusieurs heures) par voie nasale. La restriction hydrique est poursuivie jusqu'à ce que le patient perde 3 à 5% du poids corporel ou jusqu'à ce que trois mesures consécutives de l'osmolalité urinaire montrent une valeur stable. L'épreuve de restriction hydrique habituelle dure de 12 à 16 heures et commence la veille au soir en dehors des syndromes de polyurie majeure supérieure à 6 litres par 24 heures où une surveillance médicale permanente est nécessaire. Chez un sujet normal, après 12 à 16 heures de restriction hydrique, l'osmolalité urinaire s'élève à une valeur 900 mosmol/kg d'eau et le débit urinaire est inférieur à 0,5 l/minute. Chez les patients avec un diabète insipide neurogénique, l'urine ne se concentre pas ou peu après restriction hydrique et l'administration de dDAVP entraîne une réduction brutale du débit urinaire et une augmentation de plus de 50% de l'osmolalité urinaire. Dans le cas du diabète insipide néphrogénique, l'urine ne se concentre pas ou peu après restriction hydrique et l'administration de dDAVP ne permet pas d'élever de manière significative l'osmolalité urinaire. Enfin, chez les patients qui ont une polydipsie primitive, l'urine devient franchement hyperosmotique après la seule restriction hydrique contrôlée ou après administration de dDAVP. En fait, le diagnostic est souvent beaucoup plus difficile dans les tableaux modérés plus courants. Des sujets ayant un diabète insipide neurogénique ou néphrogénique partiel peuvent répondre de manière partielle à l'administration

de dDAVP. Un sujet ayant une polydipsie primitive peut ne répondre aussi que de manière partielle au dDAVP du seul fait de sa polyurie chronique qui par elle même diminue l'efficacité du dDAVP. Dans ces situations, il peut être nécessaire de mesurer la réponse de la sécrétion d'ADH à une augmentation d'osmolalité plasmatique induite par l'administration de NaCl hypertonique. La concentration plasmatique d'ADH s'élève normalement chez un patient avec un diabète insipide néphrogénique ou une polydipsie primaire alors que les valeurs d'ADH resteront basses ou inappropriées chez un sujet qui a un diabète insipide neurogénique (Fig. 6.64). Une concentration plasmatique d'ADH élevée de manière inappropriée à l'osmolalité urinaire permet de reconnaître le diabète insipide néphrogénique (Fig. 6.64).

Une restriction hydrique amenant le débit urinaire à 0,75 l/24 h entraîne une faible augmentation de l'osmolalité, une sécrétion élevée d'ADH; l'osmolalité urinaire étant maximale à 1200 mosmol/kg d'eau, cela permet d'éliminer 900 mosmol/j. Inversement, une surcharge hydrique entraîne une faible diminution de l'osmolalité, une sécrétion nulle d'ADH; l'osmolalité urinaire étant minimale à 60 mosmol/kg d'eau, cela permet d'éliminer 900 mosmol/j compte tenu d'un débit urinaire élevé. En pathologie, les altérations de l'osmolalité efficace sont de trois types: hypo-osmolalité plasmatique qui reflète toujours une hyperhydratation cellulaire (surcharge aqueuse ou incapacité d'éliminer d'eau), hyperosmolarité associée à une déshydratation cellulaire (perte extrarénale ou rénale d'eau, polyurie osmotique), syndromes polyuro-polydipsiques (polyurie aqueuse primitive ou polydipsie primitive) dans lesquels l'osmolarité est normale.

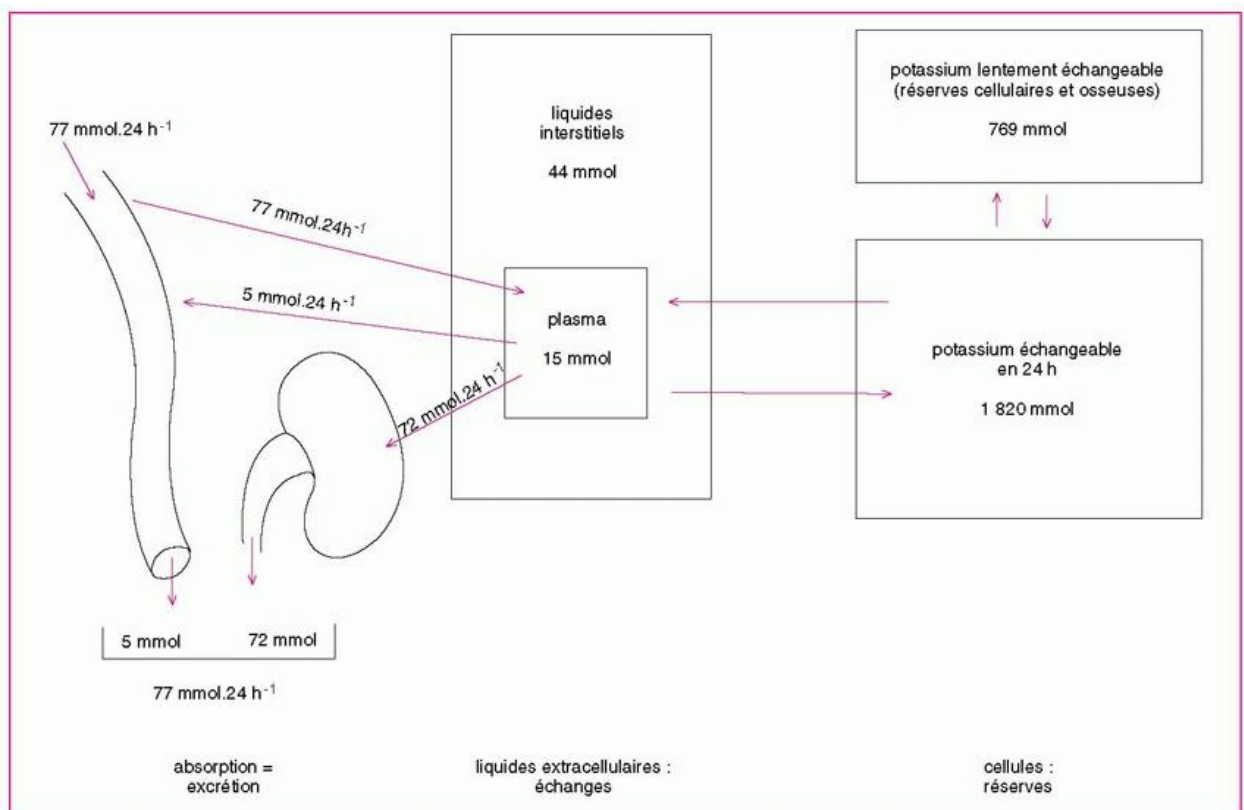


Figure 6.65 Répartition du potassium dans l'organisme et mouvements internes et externes de potassium chez un homme adulte de 70 kg.

Retour au début

BILAN DU POTASSIUM ET RÉGULATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE POTASSIUM

Répartition du potassium dans l'organisme et bilan de potassium (Fig. 6.65)

Le contenu de l'organisme en potassium, d'environ 50 mmol/kg de poids chez l'homme, est un peu plus bas chez la femme, le sujet âgé (chez lequel la masse musculaire est moins importante) et le sujet obèse (le tissu graisseux est pauvre en potassium). 40 mmol/kg environ sont échangeables en 24 h.

Le potassium est à 90% intracellulaire. Le reste se distribue dans le tissu osseux, 8% et les liquides extracellulaires, 2%. C'est le *principal cation cellulaire*, avec une concentration de 120 mmol/l, alors que, dans les liquides extracellulaires, elle est de 4 mmol/l.

Variable régulée: concentration plasmatique de potassium

La grandeur régulée par l'organisme semble être le rapport des concentrations de potassium de part et d'autre de la membrane cellulaire, qui tient sous sa dépendance la valeur du potentiel de membrane, élément essentiel de l'excitabilité et de la contraction musculaire, y compris cardiaque. Une variation de 30 mmol du contenu extracellulaire (normalement environ 60 mmol) en potassium modifie de 50% la concentration et de 20% le potentiel de membrane, alors qu'une variation identique du contenu cellulaire (normalement 3 000 mmol) ne modifie pas de manière détectable la concentration cellulaire ni la différence de potentiel. Aussi, la concentration plasmatique de potassium peut-elle être considérée comme la grandeur régulée.

Chez le sujet normal, le maintien de la concentration plasmatique de potassium, malgré l'entrée de potassium dans les liquides extracellulaires lors des repas, est assuré: immédiatement, par des mouvements internes de potassium vers le compartiment cellulaire (voir « Compartiments liquidiens »); secondairement, par l'élimination de la charge en potassium assurée essentiellement par le rein.

Apports alimentaires de potassium

Le potassium, constituant majeur des végétaux et des cellules animales, est très répandu dans l'alimentation. L'apport quotidien varie entre 50 et 150 mmol. Chez les peuplades primitives, se nourrissant essentiellement de viande et de plantes, l'apport quotidien de potassium était beaucoup plus important, de 200 à 600 mmol/24 h. Ces observations sont à rapprocher du fait que le rein excrète très efficacement une charge en potassium, alors qu'il s'adapte moins bien à une restriction en potassium.

L'absorption digestive du potassium ingéré est complète.

Répartition du potassium dans l'organisme

Un certain nombre de facteurs (hormones, état acidobasique), responsables de

transferts nets de potassium entre les compartiments extra- et intracellulaires, peuvent modifier la répartition du potassium entre les deux compartiments, sans variation du contenu total en potassium de l'organisme (voir chapitre « Compartiments liquidiens »).

Sorties de potassium

Les *sorties extrarénales* de potassium ne sont pas contrôlées et se font par voie digestive et cutanée. La sécrétion de potassium par l'épithélium du côlon est débit-dépendante, ce qui explique que, chez le sujet normal, l'excrétion de potassium par voie digestive (5 à 10% du potassium ingéré) soit très faible, alors qu'en cas de diarrhée hydroélectrolytique, elle puisse être importante, la concentration de potassium par litre d'eau fécale pouvant atteindre 100 mmol/l. La sueur est au contraire pauvre en potassium (10 mmol/l), et les pertes extrarénales par cette voie restent très faibles.

Le *rein* assure une excrétion de potassium adaptée aux entrées dans l'organisme. Le potassium étant ultrafiltrable, le débit massique de potassium filtré par jour est le produit de la concentration plasmatique normale de potassium (4 mmol/l) par le débit de filtration glomérulaire (180 l/24 h), soit 700 mmol/24 h de potassium. Chez un sujet à l'état d'équilibre et dont l'absorption digestive nette est de 70 mmol/24 h, l'excrétion urinaire de potassium représente 10% du potassium filtré.

Comportement tubulaire rénal du potassium, ses déterminants

Environ 65 à 70% du potassium filtré est réabsorbé dans le tubule proximal, 30% environ dans l'anse de Henle et seulement 1 à 2% du potassium filtré est délivré au tubule distal. La majeure partie du potassium présent dans les urines, 10% du potassium filtré, provient donc d'une *sécrétion tubulaire de potassium* dans le canal collecteur cortical chez le sujet normal (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »). Le potassium est transporté du sang contenu dans le capillaire péri-tubulaire vers l'urine du *canal collecteur cortical*. Les déterminants de l'excrétion urinaire de potassium sont donc en grande partie ceux de la sécrétion tubulaire de potassium dans le canal collecteur cortical.

La sécrétion de potassium dans le canal collecteur cortical se fait en deux étapes: entrée de potassium du capillaire péri-tubulaire dans la cellule par un transfert actif couplé à la sortie active de sodium (pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase dépendante) et sortie de potassium de la cellule vers l'urine, passive, par un canal potassium (ROMK), dépendant principalement de la concentration cellulaire de potassium mais aussi de la différence de potentiel transépithéliale (lumière négative) générée par la réabsorption du cation sodium (Fig. 6.66). Un mécanisme de réabsorption du potassium a été récemment décrit dans le canal collecteur cortical et médullaire. Il s'agit d'une pompe $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase dépendante, située dans la membrane apicale des cellules intercalaires type A (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »). Cette pompe $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase permet la réabsorption de potassium en même temps que la sécrétion d' H^+ . En situation normale de réplétion en potassium, elle est peu ou pas activée, mais est l'objet d'une stimulation importante en situation de déplétion potassique, où elle intervient pour limiter la perte de potassium de l'organisme.

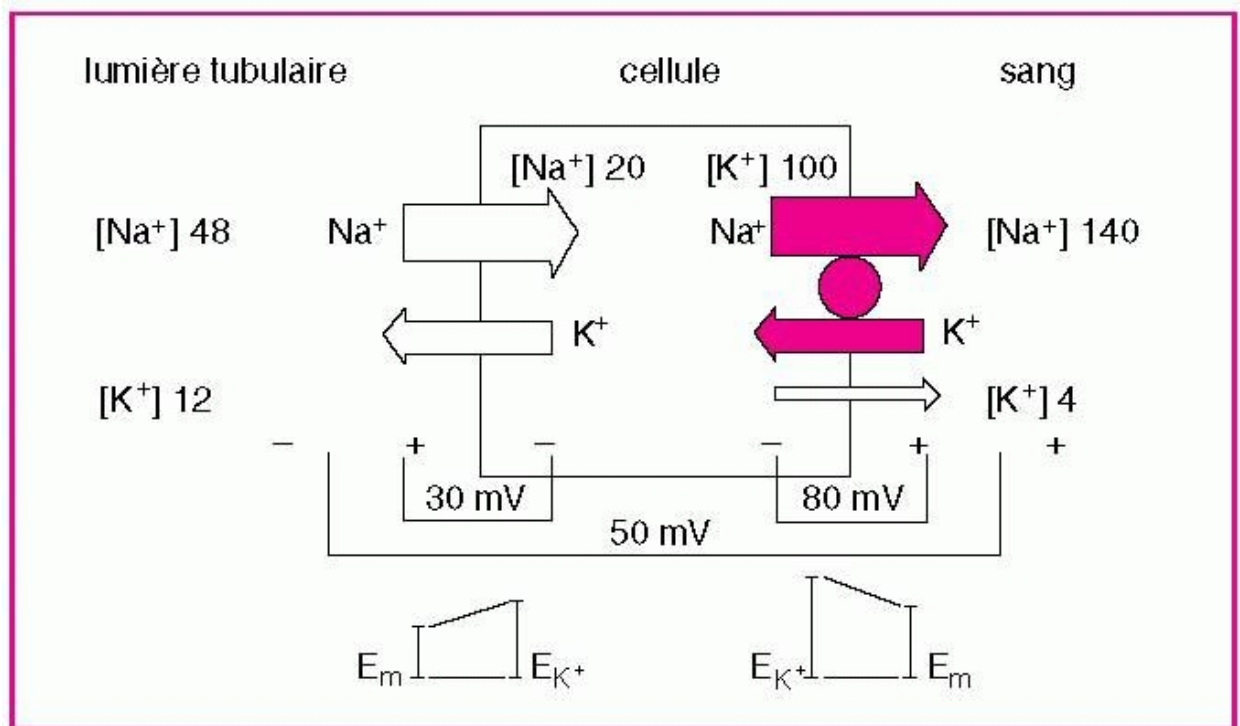


Figure 6.66 Modèle de sécrétion de potassium par les cellules principales du canal collecteur. Flèches blanches: flux passif; flèches pleines: flux actif. E_{K^+} est le potentiel chimique ($E_{K^+} = 61,5 \log K^+_i/K^+_e$). $E_{K^+} - E_m$ représente le gradient électrochimique résultant qui donne le sens du flux net passif.

Concentration plasmatique et stock de potassium

Lorsque les autres déterminants de l'excrétion urinaire de potassium sont maintenus constants (concentration fixe d'aldostérone et de glucocorticoïdes, apport fixe de NaCl et d'eau, état acidobasique plasmatique normal), l'adaptation rénale aux variations d'apport de potassium passe par des modifications de la concentration plasmatique (selon la relation de la figure 6.67); la forte pente de la relation au-dessus de 4 mM de potassium plasmatique signifie qu'une faible augmentation de la concentration plasmatique du potassium entraîne une augmentation très importante de son excrétion urinaire. En d'autres termes, ce mécanisme protège efficacement l'organisme contre le risque d'hyperkaliémie lors d'une augmentation des apports de potassium. En revanche, la faible pente de la relation au-dessous de 4 mM de potassium plasmatique signifie qu'une diminution importante de la concentration plasmatique de potassium est nécessaire pour que le rein s'adapte à une diminution des apports. En d'autres termes, ce mécanisme protège mal l'organisme contre le risque d'hypokaliémie lors de diminution des apports de potassium.

L'effet des variations de la concentration de potassium dans le sang du capillaire péri-tubulaire sur l'excrétion rénale de potassium passe par des variations dans le même sens de la concentration de potassium dans les cellules tubulaires, qui contrôlent la sécrétion de potassium dans l'urine. Ainsi une élévation de la concentration plasmatique de K^+ stimule la Na-K ATPase et/ou

inhibe la sortie de K^+ via le canal basolatéral, et inversement. Il est probable que les variations de concentration plasmatique de potassium jouent un rôle important pour protéger du risque d'hyperkaliémie le patient atteint d'insuffisance surrénale et recevant des doses fixes substitutives d'aldostérone.

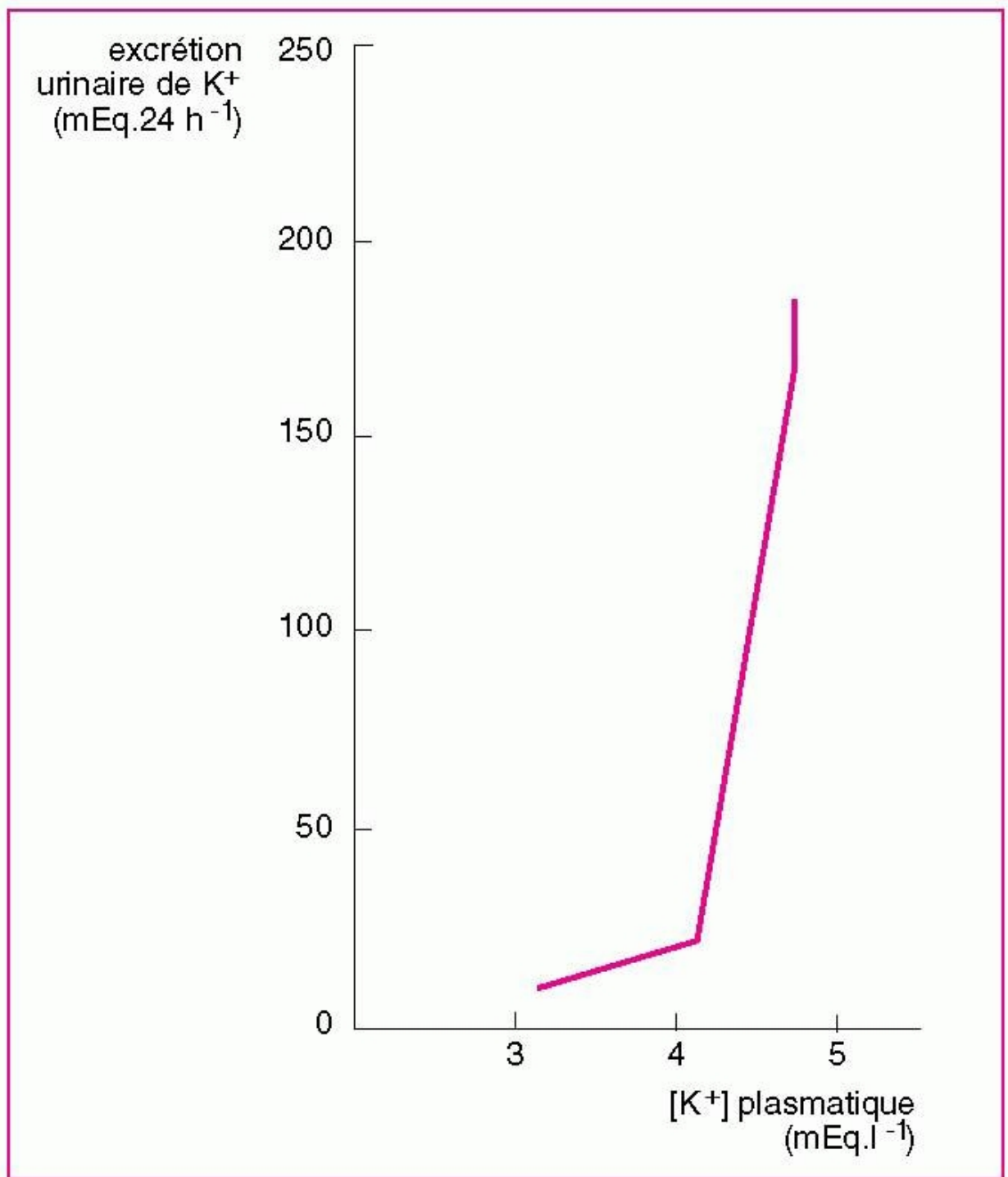


Figure 6.67 Relations entre l'excrétion urinaire de K^+ et la kaliémie à l'état stable chez des chiens soumis à des apports variables de K^+ .

Aldostérone

Lorsque les autres déterminants sont maintenus constants, l'administration

d'aldostérone *augmente l'excrétion urinaire de potassium* pour une concentration plasmatique donnée de potassium, ce qui se traduit graphiquement par un déplacement vers la gauche et le haut de la courbe du débit d'excrétion urinaire du potassium en fonction de sa concentration plasmatique (Fig. 6.68). Ainsi, une augmentation de la sécrétion d'aldostérone permet d'éliminer un excès d'apport de potassium sans augmenter la kaliémie de manière importante. L'aldostérone stimule en effet la *sécrétion tubulaire de potassium* par plusieurs mécanismes: l'aldostérone augmente l'entrée de potassium du plasma péritubulaire dans la cellule tubulaire, en stimulant la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase basolatérale, avec élévation secondaire de la concentration cellulaire de potassium; l'aldostérone active les canaux potassium dans la membrane luminale, ce qui favorise aussi la sécrétion de potassium dans la lumière tubulaire. Enfin, l'aldostérone stimule indirectement la sécrétion de potassium en augmentant la négativité de la lumière tubulaire par l'augmentation de la réabsorption de sodium.

La sécrétion d'aldostérone par les cellules du cortex surrénal dépend directement de la concentration plasmatique de potassium. Une élévation du potassium plasmatique stimule la sécrétion d'aldostérone et une diminution l'inhibe.

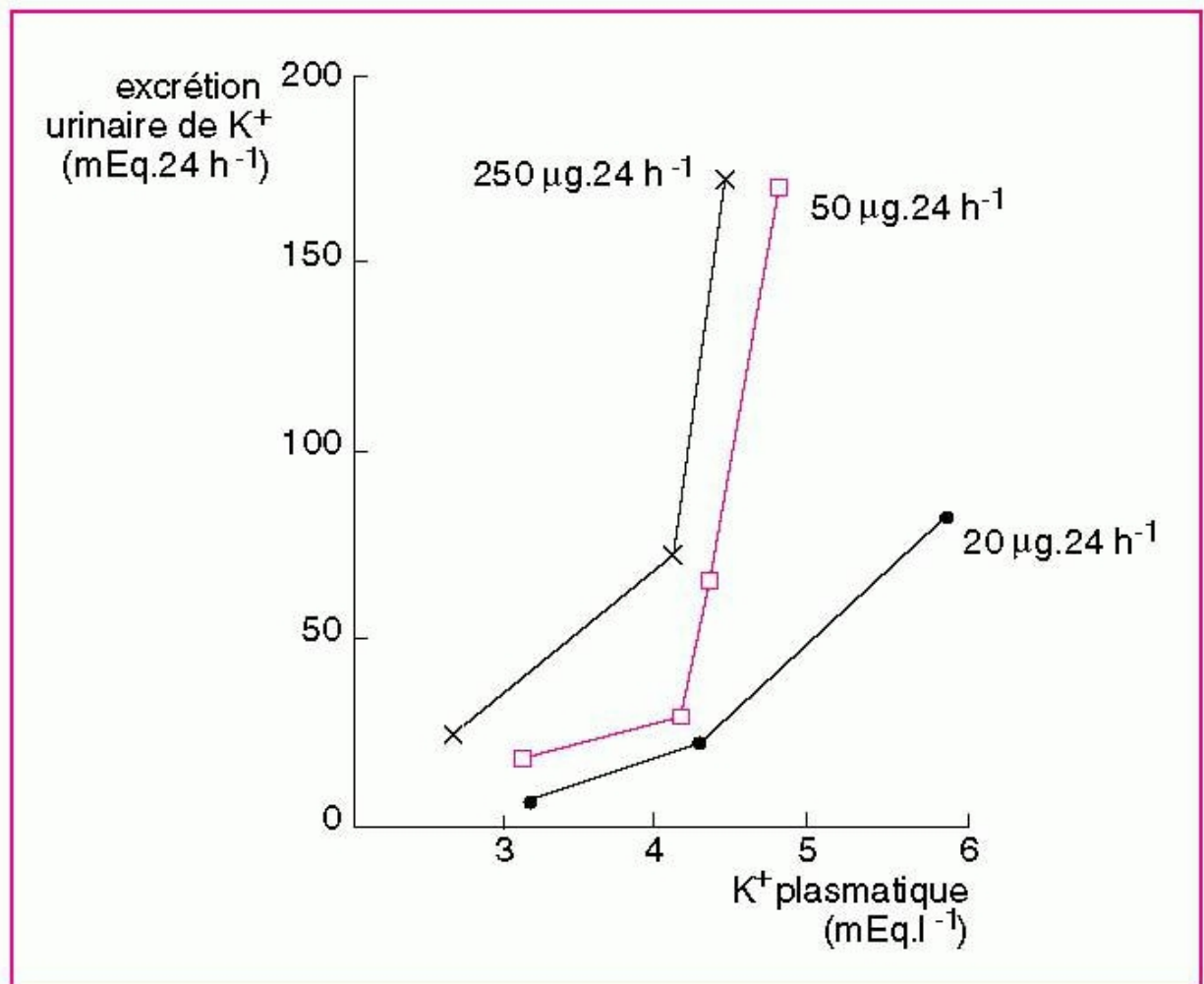


Figure 6.68 Relations entre l'excrétion urinaire de K^+ et le K^+ plasmatique à l'état

stable chez des chiens surrénalectomisés recevant des doses variables d'aldostérone (20, 50, 250 µg/24 h).

Apport de sels de sodium au canal collecteur cortical

Lorsque l'aldostéronémie et les autres déterminants sont maintenus constants, une augmentation des apports alimentaires de sodium entraîne une augmentation du débit de sodium filtré et délivré au canal collecteur cortical. L'augmentation du débit massique de sodium délivré au canal collecteur cortical permet l'excrétion d'un excès d'apport de potassium sans augmentation importante de la concentration plasmatique de potassium, ce qui se traduit graphiquement par un déplacement vers la gauche et le haut de la courbe du débit d'excrétion urinaire du potassium en fonction de la concentration plasmatique. Cela traduit une *stimulation de la sécrétion tubulaire de potassium* (Fig. 6.69). Par exemple, en cas d'hyperaldostéronisme primitif (hypersécrétion primitive, peu freinable, d'aldostérone), un apport important de sodium favorise l'apparition d'une hypokaliémie alors qu'un régime sans sodium l'empêche. Il est probable qu'une augmentation des apports de sodium au canal collecteur cortical stimule la sécrétion de potassium par l'intermédiaire d'une augmentation de la réabsorption de sodium et inversement.

L'anion accompagnant le sodium n'est pas indifférent. Une augmentation du débit de sodium délivré au canal collecteur cortical accompagné d'un anion peu réabsorbable (sulfate, phosphate...) stimule la sécrétion de potassium de manière plus importante que si le sodium est accompagné d'un anion très réabsorbable comme le chlore. En effet, la différence de potentiel transépithéliale (lumière négative) liée à la réabsorption de sodium, et qui favorise la sécrétion de potassium, est maximale lorsque l'anion accompagnant le sodium est peu réabsorbable.

Chez le sujet normal, l'augmentation des apports de sodium n'a pas d'effet sur l'excrétion urinaire de potassium car l'augmentation du débit massique de sodium délivré au canal collecteur cortical est contrebalancée par la diminution de la sécrétion d'aldostérone. Ainsi, le sujet normal peut-il tolérer des variations importantes d'apport de sodium sans modification de l'excrétion urinaire ni de la concentration plasmatique de potassium.

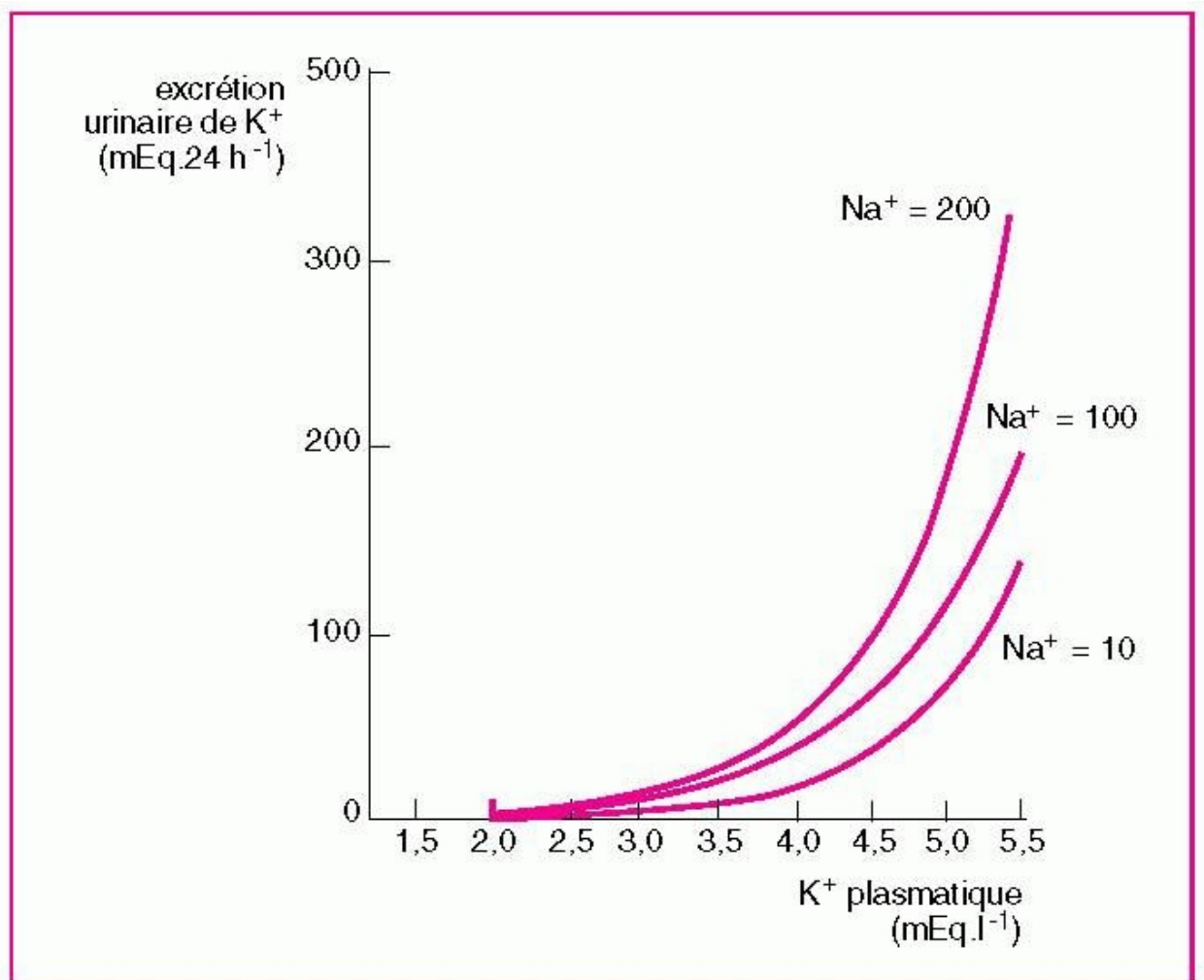


Figure 6.69 Relations entre l'excrétion urinaire de K⁺ et le K⁺ plasmatique chez des chiens recevant des apports variables de NaCl (les autres déterminants sont maintenus constants).

Débit d'urine délivré au canal collecteur cortical

La sécrétion de potassium dans le canal collecteur cortical est débit-dépendante, une augmentation du débit urinaire augmentant la sécrétion tubulaire de potassium, et inversement. En cas, par exemple, d'une diminution primitive de la réabsorption de sodium dans le tubule proximal ou l'anse de Henle (effet produit par certains médicaments diurétiques), le débit de fluide présenté au canal collecteur cortical augmente et la sécrétion de potassium augmente.

Dans le cas d'une charge hydrique pure chez un sujet normal, l'augmentation du débit de fluide délivré au tubule distal ne s'accompagne pas d'augmentation de la sécrétion tubulaire de potassium car la sécrétion d'hormone antidiurétique est inhibée. On sait en effet que cette hormone stimule la sécrétion tubulaire de potassium. Le sujet normal peut donc supporter des apports liquidiens extrêmement variables, sans variation de l'excrétion urinaire de potassium ni de sa concentration plasmatique.

État acidobasique plasmatique

Dans les situations habituelles de variation de production d'acide, il n'y a pas de modification significative de l'excrétion urinaire de potassium ni de sa concentration plasmatique. En revanche, une alcalose métabolique aiguë augmente l'excrétion urinaire de potassium en stimulant sa sécrétion tubulaire. Le mécanisme est probablement une augmentation de la conductance du canal potassium luminal du canal collecteur (ROMK) sous l'effet de l'alcalose intracellulaire. L'acidose métabolique aiguë a un effet inverse.

L'alcalose métabolique prolongée est donc responsable d'une *déplétion potassique majeure avec hypokaliémie*. Une acidose métabolique prolongée a un effet paradoxal d'augmentation de l'excrétion urinaire de potassium avec kaliémie normale, voire diminuée. Cet effet paradoxal s'explique par les modifications du comportement rénal du sodium qui surviennent dans l'acidose métabolique chronique. En effet, la baisse du débit massique de bicarbonate filtré diminue la réabsorption de sodium dans le tubule proximal. La conséquence est une augmentation de l'apport de sodium au niveau du tubule distal et une stimulation de la sécrétion d'aldostérone, secondairement à la perte rénale de sodium, ce qui explique la stimulation de la sécrétion de potassium.

Le caractère multifactoriel de la sécrétion tubulaire de potassium apparaît dans la figure 6.70 .

Diurétiques

Le furosémide et les thiazidiques, qui inhibent la réabsorption tubulaire de sodium respectivement dans l'anse de Henle et le tube contourné distal, augmentent le débit de sodium présenté au canal collecteur cortical et stimulent la sécrétion d'aldostérone secondairement à la perte rénale de sodium; à ce titre, ils stimulent la sécrétion de potassium et donc l'excrétion urinaire. Les diurétiques épargneurs de potassium (amiloride), qui inhibent l'entrée de sodium dans la cellule du canal collecteur cortical, diminuent au contraire la sécrétion tubulaire de potassium.

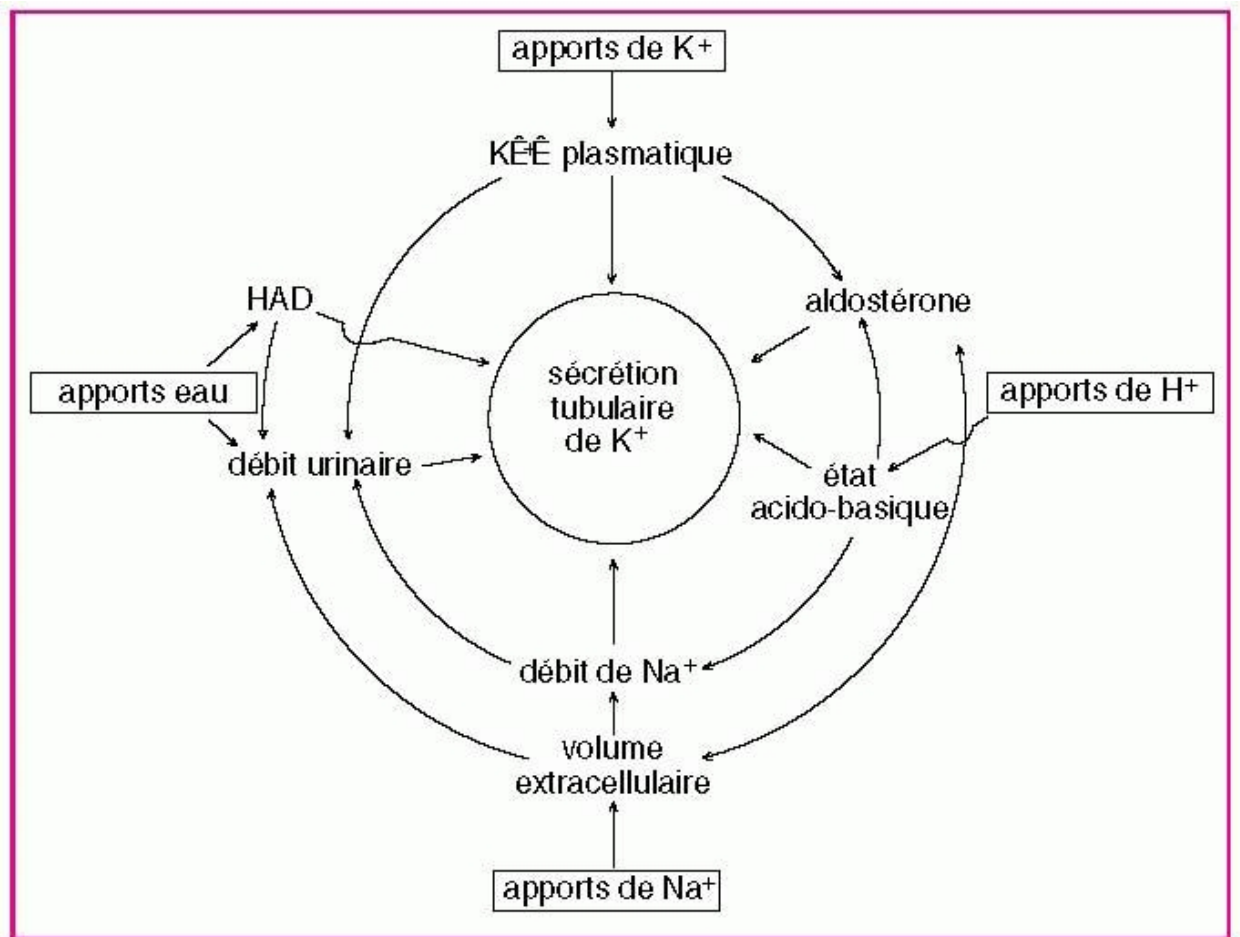


Figure 6.70 Facteurs affectant la sécrétion de potassium dans le néphron distal, et donc son excrétion urinaire.

La sécrétion tubulaire de potassium est multifactorielle. Une augmentation minime de la kaliémie après ingestion de potassium est suivie, toutes conditions identiques par ailleurs, d'une excrétion accrue de potassium. Par ailleurs, l'augmentation de la kaliémie induit une sécrétion accrue de l'aldostérone qui entraîne plusieurs mécanismes, dont la stimulation de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase basolatérale du canal collecteur, une augmentation de la sécrétion potassique. L'augmentation de l'apport de sodium, à concentration d'aldostérone constante, augmente l'excrétion de potassium, mais n'a pas normalement d'effet du fait de la diminution de la concentration en aldostérone liée à l'augmentation concomitante de la volémie. De même, un apport d'eau important n'entraîne pas une excrétion accrue de potassium car la sécrétion d'ADH étant inhibée, son effet favorisant la sécrétion de K^+ l'est aussi. L'alcalose métabolique est responsable d'une hyperkaliurie, qui en chronique s'associe à une hypokaliémie. L'acidose a l'effet inverse sauf si celle-ci devient chronique.

Adaptation de l'individu normal aux variations d'apport alimentaire de potassium

Augmentation aiguë des apports

Un doublement des apports de potassium ne s'accompagne que d'une élévation modérée du potassium plasmatique, inférieure à 1 mmol/l. Cette

adaptation remarquable met en jeu deux systèmes régulateurs: 1) 40% de la charge en potassium pénètrent dans les cellules, essentiellement sous l'influence de l'insuline et des catécholamines (voir « Compartiments liquidiens »); 2) 50% de la charge sont excrétés en quelques heures, l'augmentation de la concentration plasmatique stimulant fortement la sécrétion tubulaire de potassium, de deux manières, directe et indirecte par l'intermédiaire de la stimulation de la sécrétion d'aldostérone. La totalité des apports est excrétée en deux jours.

Augmentation chronique des apports

Une augmentation chronique des apports de potassium n'est également suivie que d'une augmentation très discrète de la concentration plasmatique de potassium. Dans ce cas, la stimulation permanente de la sécrétion d'aldostérone et l'augmentation du nombre d'unités $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase situées dans les membranes basales du tubule collecteur expliquent cette régulation remarquable.

Il faut noter que, dans ce cas, l'absence de rétention de sodium malgré l'hyperaldostéronisme est liée au fait que l'hyperkaliémie diminue directement la réabsorption de sodium dans le tubule proximal, ce qui contrebalance l'effet de l'aldostérone dans le canal collecteur cortical.

Diminution des apports

La suppression sélective des apports de potassium s'accompagne d'un ajustement rapide, mais imparfait, de l'excrétion de potassium (Fig. 6.71). L'excrétion urinaire de potassium diminue rapidement mais n'est jamais nulle. La persistance de cette sortie urinaire est à terme responsable d'une déplétion potassique progressive avec hypokaliémie. La diminution immédiate de l'excrétion urinaire de potassium semble liée à la diminution de la sécrétion d'aldostérone qui inhibe la sécrétion de potassium dans le canal collecteur cortical. Ultérieurement, c'est la stimulation par la déplétion potassique elle-même de la $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase des cellules intercalaires des canaux collecteur cortical et médullaire qui permet de diminuer encore l'excrétion urinaire de potassium en augmentant la réabsorption tubulaire de potassium. Le stimulus de la pompe $\text{H}^+\text{/K}^+$ ATPase semble être la déplétion des cellules intercalaires en potassium. Malgré l'hypoaldostéronisme, le bilan sodé reste équilibré. En effet, la déplétion potassique stimule la réabsorption de sodium dans le tubule proximal, compensant la diminution de réabsorption de sodium dans le tubule distal due à l'hypoaldostéronisme. Le bilan sodé étant équilibré, le volume extracellulaire reste constant, malgré la déplétion potassique.

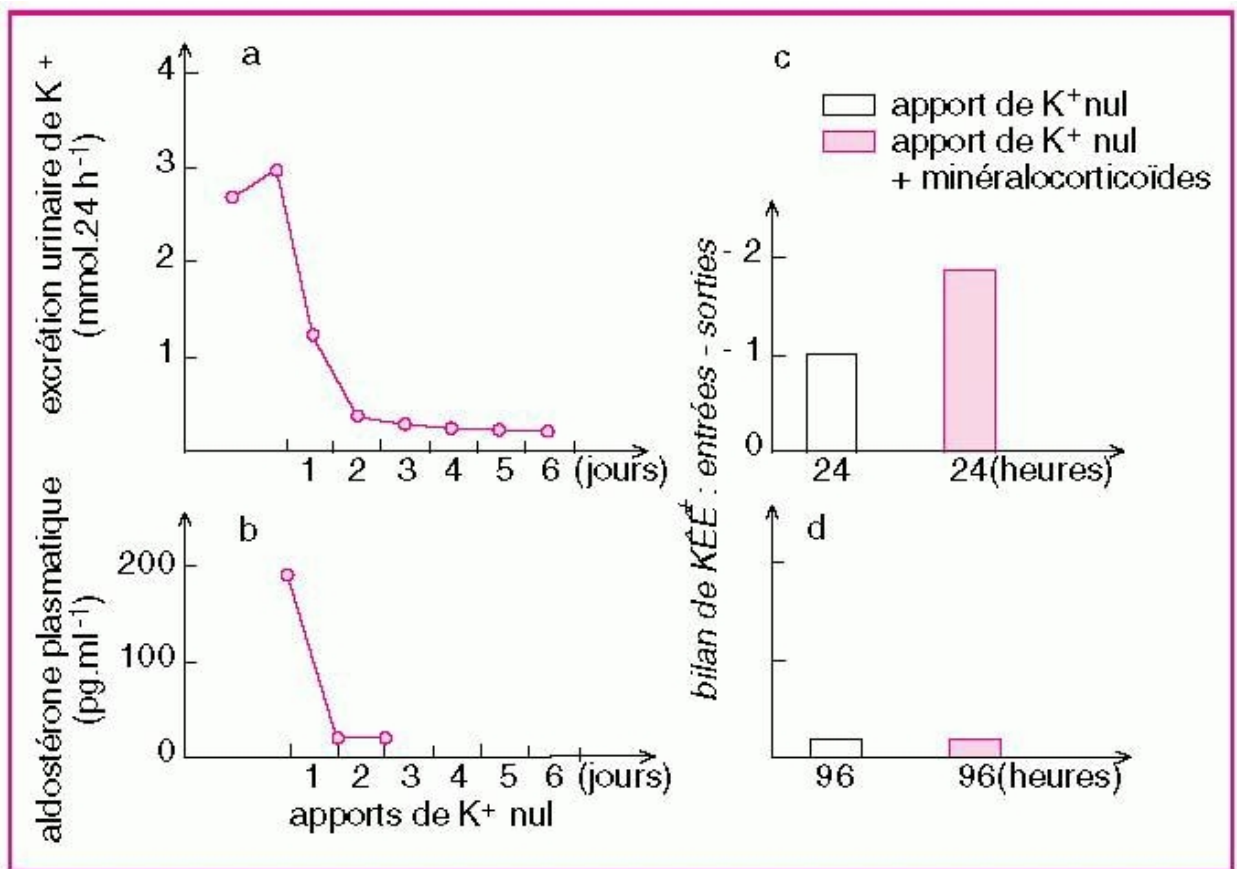


Figure 6.71 Adaptation du rein à une réduction des apports alimentaires de potassium chez le rat. A et B. évolution en fonction du temps de l'excrétion urinaire et de l'aldostérone plasmatique; C et D. bilan du potassium à la 24^e h et à la 96^e h, avec ou sans administration de minéralocorticoïdes.

Situations pathologiques

La concentration plasmatique de potassium dépend d'une part des entrées de potassium dans le plasma, d'origine digestive après les repas et cellulaire à jeun, d'autre part des sorties liées au débit de filtration glomérulaire et à la sécrétion tubulaire de potassium par néphron.

Hypokaliémie

En situation aiguë, une entrée nette de potassium dans les cellules peut entraîner une hypokaliémie: c'est le cas par exemple lors d'une alcalose respiratoire (voir « Compartiments liquidiens »). En situation chronique, la cause d'une hypokaliémie est nécessairement une perte de potassium de l'organisme, extrarénale ou rénale.

Une perte digestive de potassium, lors d'une diarrhée hydroélectrolytique par exemple, s'accompagne d'une réponse rénale appropriée avec un potassium urinaire $< 20 \text{ mmol/l}$ ou 24 h. La stimulation de la H^+-K^+ ATPase du canal collecteur par la déplétion cellulaire en potassium joue un rôle important dans l'adaptation rénale.

Une perte rénale de potassium nécessite deux conditions: 1) une hypersécrétion

d'aldostérone et 2) un apport de NaCl au canal collecteur élevé ou au moins conservé puisque la sécrétion de potassium dans le canal collecteur dépend indirectement de la réabsorption de sodium (voir plus haut). Par exemple, un régime dépourvu en NaCl, qui diminue l'apport de sodium au canal collecteur, n'est pas accompagné d'une perte rénale de potassium malgré

l'hypersécrétion secondaire d'aldostérone. Les causes habituelles des pertes rénales de potassium conduisant à une hypokaliémie avec maintien d'une excrétion urinaire de potassium sont l'hyperaldostéronisme primaire, la prise abusive de diurétiques agissant dans l'anse de Henle (furosémide) ou dans le tubule distal (thiazidiques) et les vomissements. Dans toutes ces situations, l'excrétion urinaire de potassium est initialement supérieure aux apports, ce qui induit l'hypokaliémie. Puis l'excrétion urinaire redevient égale aux apports. Ainsi, à l'état stable, la présence de potassium dans l'urine > 40 mmol/l ou 24 h est inappropriée et témoigne de la perte rénale de potassium.

L'hyperaldostéronisme primaire associe une hypersécrétion d'aldostérone et une augmentation du sodium délivré au canal collecteur. La prise abusive de furosémide ou de thiazidiques, qui inhibent la réabsorption de sodium en amont du canal collecteur, est responsable d'une hypersécrétion d'aldostérone secondaire à l'effet natriurétique et d'un apport élevé ou conservé de sodium au canal collecteur. Enfin, les vomissements entraînent paradoxalement une perte rénale de potassium bien supérieure à la perte de potassium par les vomissements qui reste faible (la concentration en potassium du liquide gastrique est faible, 5 à 10 mmol/l). L'alcalose métabolique, résultant de la perte de HCl par les vomissements, est responsable d'une augmentation du bicarbonate filtré qui est excrété dans l'urine principalement avec du sodium, ce qui entraîne une contraction progressive du volume extracellulaire. Ainsi, la quantité importante de sodium délivré au canal collecteur et l'hyperaldostéronisme secondaire sont responsables d'une perte rénale de potassium. Il faut noter que le chlore urinaire est très faible, inférieur à 10 mmol/l ou 24 h, dans les situations de vomissements, ce qui traduit une réponse rénale adaptée à la perte de chlore par l'organisme, et qui constitue un signe assez spécifique des situations de vomissements.

Les principales caractéristiques et causes de déplétion potassique avec hypokaliémie sont indiquées dans le tableau 6.11 .

	K urine mmol/l ou 24 h	Réninémie	Aldostéronémie
Pertes digestives (diarrhée, laxatifs)	< 20	↑	variable
Pertes rénales - hyperaldostéronisme primaire	> 40	↓	↑
- diurétiques (furosémide, thiazidique)	> 40	↑	variable

- vomissements	> 40	↑	variable
----------------	------	---	----------

N.B. Le caractère variable de l'aldostéronémie est dû à l'association d'une déshydratation extracellulaire et d'une hypokaliémie qui ont des effets opposés sur la sécrétion d'aldostérone.

Hyperkaliémie

En situation aiguë, une sortie nette de potassium des cellules peut être responsable d'une hyperkaliémie. C'est le cas par exemple de l'acidose métabolique aiguë (voir « Compartiments liquidiens »). En situation chronique, une rétention rénale de potassium est toujours nécessaire pour que se maintienne une hyperkaliémie. En effet, il a été montré (voir plus haut) que le rein normal s'adaptait de manière très efficace à une augmentation des entrées de potassium dans l'organisme. Les trois causes principales d'hyperkaliémie chronique sont l'hypoaldostéronisme, la prise abusive de diurétiques épargneurs de potassium (amiloride), et la réduction néphronique majeure. Dans l'hypoaldostéronisme primitif, l'inhibition de la sécrétion de potassium dans le canal cortical est responsable d'une diminution initiale de l'excrétion urinaire de potassium, expliquant l'apparition de l'hyperkaliémie. Puis l'hyperkaliémie per se stimule la sécrétion de potassium dans le canal collecteur et l'excrétion urinaire redevient égale aux apports à l'état stable. La prise abusive d'amiloride, qui inhibe également le canal potassium du canal collecteur cortical, est aussi responsable d'une hyperkaliémie. La réduction néphronique modérée ou moyenne ne s'accompagne généralement pas d'hyperkaliémie en raison de l'existence de mécanismes compensant la diminution du nombre de néphrons (hypertrophie des néphrons restants), et permettant le maintien d'une capacité normale d'excrétion urinaire de potassium. D'une part, l'augmentation de la quantité de sels de sodium délivrés par néphron du fait de la réduction du nombre de néphrons, et l'augmentation de l'activité de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase dans le canal collecteur cortical sont des mécanismes efficaces compensateurs. Cependant, la capacité d'adaptation est limitée dans la réduction néphronique et des apports inconsidérés de potassium sont responsables d'hyperkaliémie. D'autre part, lorsque l'insuffisance rénale est très avancée (débit de filtration glomérulaire inférieur à 10 ml/min), l'hyperkaliémie apparaît car la capacité d'adaptation du rein est dépassée.

Les principales caractéristiques et causes de rétention rénale de potassium avec hyperkaliémie sont indiquées dans le tableau 6.12 .

	K urine mmol/l ou 24 h	Réninémie	Aldostéronémie
Hypoaldostéronisme	> 40	↑	↓

Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride)	> 40	↑	↑
Réduction néphronique sévère	> 40	↓	↑

Retour au début

BILAN D'IONS H^+ ET RÉGULATION DU pH PLASMATIQUE

Bilan d'ions H^+

Chez le sujet normal, la valeur du pH plasmatique est maintenue entre d'étroites limites, de 7,38 à 7,42. Il en est de même du pH cellulaire dont la valeur, généralement un peu plus basse, autour de 7, varie selon le tissu considéré. Pourtant, l'organisme est soumis constamment à deux «agressions» résultant du métabolisme (voir aussi « Compartiments liquidiens »):

1) le métabolisme cellulaire produit quotidiennement 20 000 mmol de CO_2 , entraînant une formation d'acide carbonique¹, avec une production équivalente d'ions H^+ . Mais l'appareil respiratoire, par l'intermédiaire de la ventilation alvéolaire, élimine une quantité de CO_2 égale à celle que produit le métabolisme, avec une consommation équivalente d'ions H^+ . Le poumon maintient donc un bilan nul de CO_2 et une concentration en CO_2 dissous correspondant à une PCO_2 artérielle de 38 à 42 mmHg chez le sujet normal;

2) le métabolisme intermédiaire, chez les sujets ayant une alimentation protidique habituelle, aboutit à une production nette d'acides autres que l'acide carbonique², représentant environ 60 à 80 mmol d'ions H^+ /24 h (1 mmol/kg de poids corporel). Dans le plasma, ces ions H^+ sont tamponnés par le bicarbonate qui est donc consommé, et le rein excrète quotidiennement cette charge acide et régénère le bicarbonate consommé. Chez les individus ayant une alimentation végétarienne, le métabolisme intermédiaire aboutit à une production nette de bicarbonate qui est également excrété par le rein. Le rein maintient donc normalement un bilan nul d'ions H^+ métaboliques et une concentration de HCO_3^- plasmatique à 24-26 mmol/l. Chez un sujet normal ayant une Pco_2 artérielle de 40 mmHg et une concentration plasmatique de HCO_3^- de 24 mmol/l, le pH plasmatique est donc de 7,40, en accord avec l'équation d'Henderson Hasselbalch:

$$pH = 6,1 + \log (HCO_3^-)/(CO_2 \text{ dissous})$$

Le contrôle indépendant de la Pco_2 par la ventilation alvéolaire et de la concentration de HCO_3^- plasmatique par le rein permet une régulation efficace de l'état acidobasique plasmatique.

Sources alimentaires d'acides fixes (Tab. 6.13)

Acides aminés sulfurés des protéines

Ils constituent une source majeure d'ions H^+ qui provient de l'oxydation du soufre en *acide sulfurique*. Chaque mmole de cet acide fort, totalement dissocié à pH 7,4, donne naissance à 2 mEq de sulfate et 2 mEq d'ions H^+ . L'excrétion urinaire de sulfate permet donc de connaître la quantité d'ions H^+ provenant de cette source qui fournit environ 80% des ions H^+ formés.

Production nette d' H^+ (environ 1 mmol/kg/24 h)

Sucres

Pas de production nette d' H^+ , sauf si non catabolisme de l'anion lactate (acidose lactique)

Acides gras

Pas de production nette d' H^+ , saus si non catabolisme de l'anion acétate (acidocétose)

Acides aminés sulfurés des protéines

Source principale d' H^+ (50 à 80% de la production)

L'excrétion de sulfates urinaires reflète la production d' H^+ ;
l'urine contient 0,6 à 0,9 mEq de sulfate pour chaque mmol d' H^+

Phosphoprotéines

Aboutit à l'élimination urinaire de phosphates, mais aucune corrélation entre excrétion de phosphates et production d' H^+

- si radical phosphate neutralisé par cation organique métabolisable, libération de l'acide phosphorique: 1 mmol de H_3PO_4 produit 1,8 mmol d' H^+

- si radical phosphate neutralisé par cation minéral, phosphate dipotassique: 1 mmol K_2HP_4 consomme 0,2 mmol d' H^+

Phospho-amino-lipides

- si radical phosphate lié à base azotée, libération de H_3PO_4 : 1 mmol H_3PO_4 produit 1,8 mmol d' H^+

- si radical phosphate lié à cation minéral, phosphate monosodique: 1 mmol NaH_2PO_4 produit 0,8 mmol d' H^+

Acides organiques provenant du métabolisme incomplet des nucléoprotéines, glucides et lipides

Ils constituent normalement une source accessoire. Le métabolisme des nucléoprotéines aboutit à la production d'acide urique (pK 5,7) presque totalement dissocié à pH 7,5. L'excrétion urinaire d'urate reflète cette source d'ions H^+ . Le catabolisme des glucides et des lipides génère de l'acide lactique et des acides cétoniques, presque complètement dissociés à pH 7,4, ce qui libère des ions H^+ , mais le catabolisme des anions lactate et des anions cétoniques consomme autant d'ions H^+ et il n'y a donc pas de production nette d'ions H^+ lorsque les glucides et les lipides sont complètement métabolisés en CO_2 et H_2O . Cependant, une partie de ces acides organiques n'est pas métabolisée ce qui génère des ions H^+ ; l'excrétion urinaire des anions organiques reflète alors cette source d'ions H^+ .

Phosphoprotéines et phospho-amino-lipides

Cette source d'ions H^+ est difficilement quantifiable car, si le métabolisme des phosphoprotéines et des phosphoamino-lipides aboutit à l'excrétion urinaire de phosphate, il n'y a pas de corrélation entre les quantités excrétées de phosphate et d'ions H^+ provenant de cette source.

Sources alimentaires de bases

Le métabolisme de certains constituants alimentaires aboutit à la consommation d'ions H^+ , ce qui équivaut à la libération de bicarbonate. C'est le cas des sels formés d'un cation minéral et d'un anion métabolisable comme le *citrate* et le *lactate*. Les anions métabolisables consomment des ions H^+ , ce qui équivaut à générer des ions HCO_3^- .

Mécanismes de contrôle de l'équilibre acidobasique

Le maintien de la stabilité du pH sanguin chez le sujet normal et le contrôle des variations de ce pH sanguin dans les situations pathologiques sont dus à plusieurs mécanismes:

- systèmes tampons extra-, intracellulaires et osseux;
- contrôle respiratoire de la PCO_2 du sang;
- contrôle rénal de la concentration plasmatique de bicarbonate.

Dans les conditions habituelles d'un apport quotidien d'acides métaboliques de 60 à 80 mmol d'ions H^+ , l'intervention de systèmes tampons extra- et intracellulaires, alors que le CO_2 formé en excès est éliminé, permet de limiter les variations du pH sanguin et de la concentration en HCO_3^- plasmatique (voir chapitre « Compartiments liquidiens »). Cependant, si les systèmes tampons étaient seuls à remplir cette fonction, ils seraient progressivement consommés et une acidose métabolique progressive apparaîtrait. Le rôle du rein, dans les conditions habituelles, est donc fondamental pour:

- maintenir le contenu en bicarbonate de l'organisme, en *réabsorbant la totalité du bicarbonate filtré* pour éviter une perte urinaire de HCO_3^- qui entraînerait une acidose métabolique;
- *excréter la charge acide fixe*, sous forme d'acidité titrable (acides faibles) et

de NH_4^+ , avec régénération simultanée de bicarbonate qui, déversé dans le plasma, permet de reconstituer le stock de bicarbonate en partie consommé par la charge acide.

Ces fonctions sont liées au processus d'acidification de l'urine. L'excrétion nette d'acide est égale à la somme d'excrétion d'acidité titrable et de NH_4^+ , diminuée de l'excrétion urinaire de HCO_3^- .

Réabsorption du bicarbonate filtré

À l'état normal, la concentration plasmatique de bicarbonate est stable, 24-26 mmol/l. Le débit massique de bicarbonate filtré correspondant au produit de la concentration plasmatique de bicarbonate par le débit de filtration glomérulaire (180 l/24 h) est considérable, environ 4 800 mmol/24 h. Il n'y a normalement pas de bicarbonate dans l'urine, ce qui signifie que le rein réabsorbe la totalité du bicarbonate filtré. Cette réabsorption a lieu principalement (80 %) dans le tubule contourné proximal (voir « Physiologie du tubule rénal »), l'anse de Henle (15%) et le tubule contourné distal (3%). L'urine qui arrive au canal collecteur ne contient que très peu de bicarbonate. Les mécanismes cellulaires de réabsorption de HCO_3^- sont décrits dans le chapitre « Physiologie du tubule rénal ».

Excrétion de la charge acide fixe

La formation nette d'acide à la fin du tubule distal est nulle. L'excrétion nette d'acide dans l'urine provient donc d'ions H^+ sécrétés dans le canal collecteur cortical et médullaire et éliminés dans l'urine avec des accepteurs d' H^+ , anions d'acides faibles (phosphate) et surtout NH_3 .

Excrétion d'ions H^+ sous forme d'acidité titrable

L'acidité titrable correspond à la quantité d'ions H^+ sécrétée par le tubule et tamponnée par les sels d'acides faibles urinaires (autres que le bicarbonate). Il s'agit essentiellement du phosphate disodique (pK 6,8) qui est filtré puis en partie réabsorbé. La sécrétion d'ions H^+ transforme le phosphate disodique filtré (PO_4HNa_2) en phosphate monosodique ($\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$) qui est excrété dans les urines. Pour chaque mmole de phosphate disodique transformé en phosphate monosodique, une mmole d' H^+ est excrétée dans l'urine. Lorsque le pH urinaire est très bas, d'autres sels d'acides faibles, créatinine (pK 6,9), urate (pK 5,7) peuvent participer à l'excrétion d'acidité titrable. Pour chaque mmole d' H^+ excrétée sous cette forme, une mmole de bicarbonate est générée dans la cellule tubulaire, pour participer à la reconstitution du stock plasmatique de bicarbonate.

L'excrétion urinaire d'acidité titrable sous forme de phosphate augmente lorsque le pH urinaire diminue, secondairement à une charge acide stimulant la sécrétion tubulaire d'ions H^+ (Fig. 6.72A). L'augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate, qui stimule en soi la sécrétion d'ions H^+ , est également un facteur d'augmentation de l'excrétion d'acidité titrable (Fig. 6.72B). L'acidité titrable excrétée dans l'urine est formée dans le canal collecteur. Quantitativement, l'excrétion d' H^+ sous forme d'acidité titrable, comparée à

celle de NH_4^+ , est *peu modulable* en dehors de l'administration en excès de phosphates ou d'états pathologiques, comme l'acidocétose diabétique, où la production et l'excrétion d'acides cétoniques sont considérables.

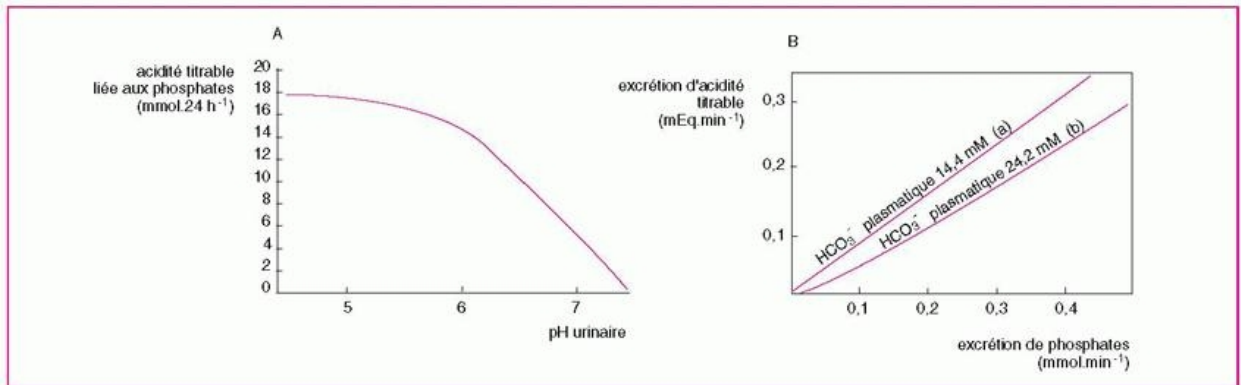


Figure 6.72 A. relation entre excrétion d'acidité titrable liée aux phosphates et pH urinaire pour une excrétion urinaire de phosphates de 22 mmol/24 h; B. relations entre excrétion d'acidité titrable et excrétion de phosphates chez un sujet normal (courbe b) et un sujet en acidose métabolique aiguë (charge de NH_4Cl).

Excrétion d'ions H^+ sous forme de NH_4^+

L'excrétion nette d'acide sous forme de NH_4^+ est formée dans le canal collecteur par combinaison des ions H^+ sécrétés et du NH_3 qui diffuse de l'interstitium dans la lumière tubulaire. Cependant, le NH_4^+ provient en totalité du NH_4^+ formé dans les *cellules tubulaires proximales* à partir de la glutamine (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »). Pour chaque mmole de NH_4^+ excrétée, une mmole de HCO_3^- est générée par le rein et participe à la reconstitution du stock de bicarbonate. La majeure partie du NH_4^+ formé dans le tubule proximal est soustrait de l'anse de Henle et accumulée dans l'interstitium médullaire (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »). De là, le NH_3 migre, par *diffusion passive*, dans le *canal collecteur* où il va se combiner à un ion H^+ sécrété pour former du NH_4^+ (Fig. 6.73). Les facteurs influençant la concentration de NH_3 disponible dans l'urine sont:

- la production de NH_4^+ dans le tubule proximal, qui est stimulée par l'acidose, l'hypokaliémie avec déplétion potassique et les glucocorticoïdes, et inhibée par l'alcalose et l'hyperkaliémie;
- le degré d'accumulation de NH_3 dans l'interstitium médullaire interne, qui dépend de l'intégrité du gradient osmotique corticopapillaire. Il est également fonction de la capacité de réabsorption de NH_4^+ dans la branche large ascendante de l'anse de Henle, qui est augmentée par l'acidose métabolique et inhibée par l'hyperkaliémie;
- l'abaissement du pH du fluide tubulaire dans le collecteur médullaire, qui favorise la diffusion de NH_3 dans l'urine en déplaçant l'équilibre $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ vers NH_4^+ .

L'excrétion d'ions H^+ sous forme NH_4^+ est quantitativement la plus importante car elle est *ajustable*. Le débit d'ions H^+ éliminé peut être multiplié par 5 et plus. On voit notamment sur la figure 6.74 que l'acidose métabolique chronique stimule la production rénale de NH_4^+ de manière beaucoup plus importante que l'acidose métabolique aiguë. Chez le sujet normal, qui excrète 60 mmol/j d'ions H^+ par exemple, 20 mmol d'ions H^+ sont excrétés sous forme d'acidité titrable et 40 mmol sous forme de NH_4^+ .

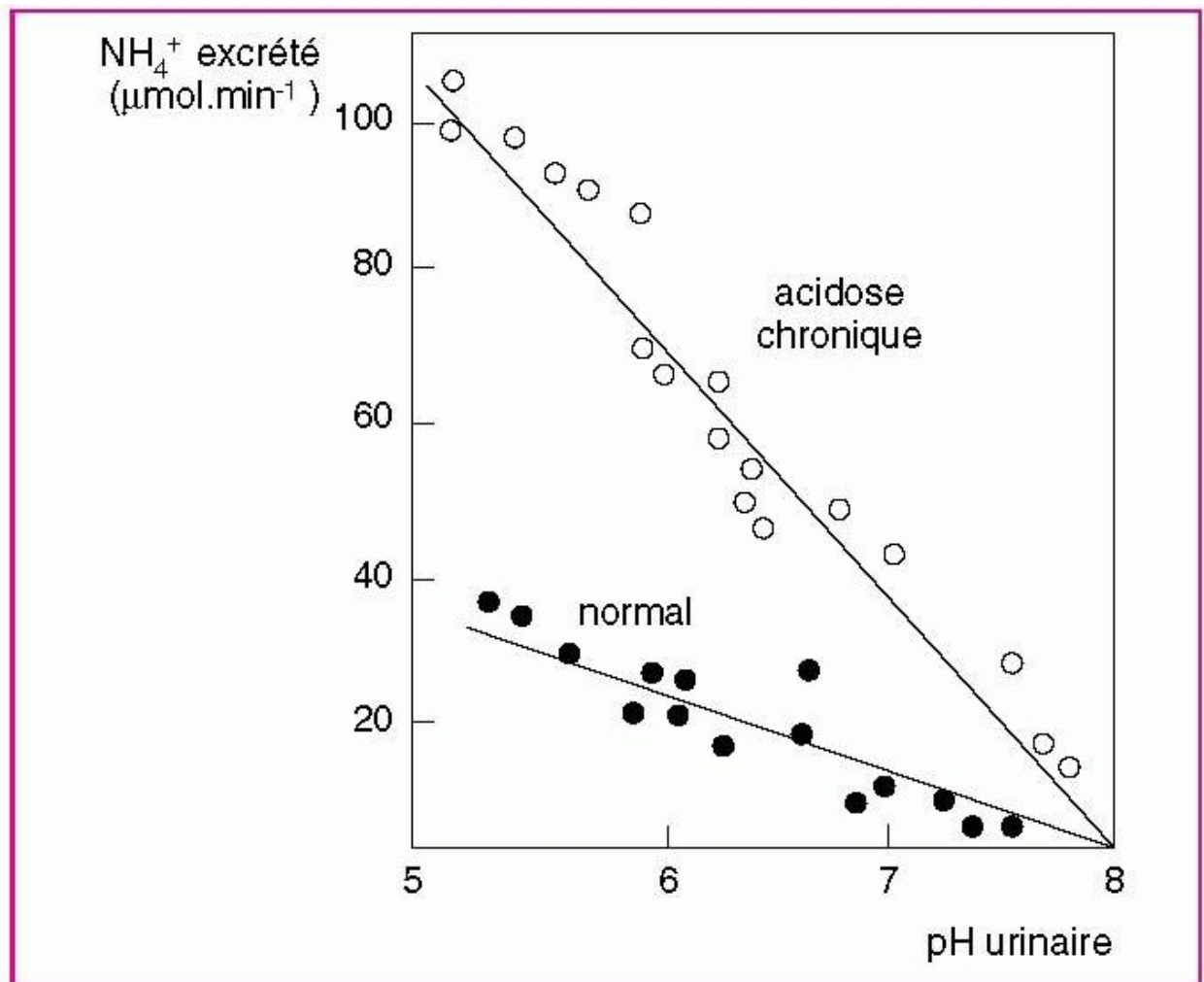


Figure 6.74 Effets sur l'excrétion urinaire de NH_4^+ des variations aiguës de pH urinaire. Pour chaque valeur de pH urinaire, l'excrétion de NH_4^+ est plus élevée en acidose chronique.

L'organisme produit du CO_2 qui est éliminé par la ventilation alvéolaire, ce qui évite sa transformation et son stockage sous forme d'acide carbonique. L'autre source principale d'ions H^+ provient du métabolisme intermédiaire. Les ions H^+ de cette deuxième source ne peuvent être éliminés que par le rein (60-80 mmol/j). La variation de la concentration en ions H^+ dans le plasma et dans la cellule, lors d'une perturbation de l'équilibre acidobasique, dépend d'une part des possibilités d'amortissement de la charge en H^+ par les système tampons, d'autre part des mécanismes de contrôle de la $PaCO_2$ et de la concentration en bicarbonate, qui sont indépendants.

La valeur de la PaCO_2 dépend en effet de la ventilation alvéolaire alors que la concentration en bicarbonate dépend de la fonction rénale. Le rein remplit cette fonction de quatre manières:

- 1) il réabsorbe normalement les bicarbonates en totalité et en excrète lorsqu'ils sont en excès;
- 2) il excrète des ions H^+ sous forme de phosphates acides produits dans le tube distal et collecteur. Cette acidité titrable est peu ajustable;
- 3) il excrète des ions H^+ sous forme de NH_4^+ . Cette fonction nécessite une synthèse adaptée de NH_4^+ dans les cellules du tube proximal et une accumulation de NH_3 dans la médulla rénale;
- 4) pour chaque ion H^+ excrété, un bicarbonate est restitué au sang du capillaire péri-tubulaire.

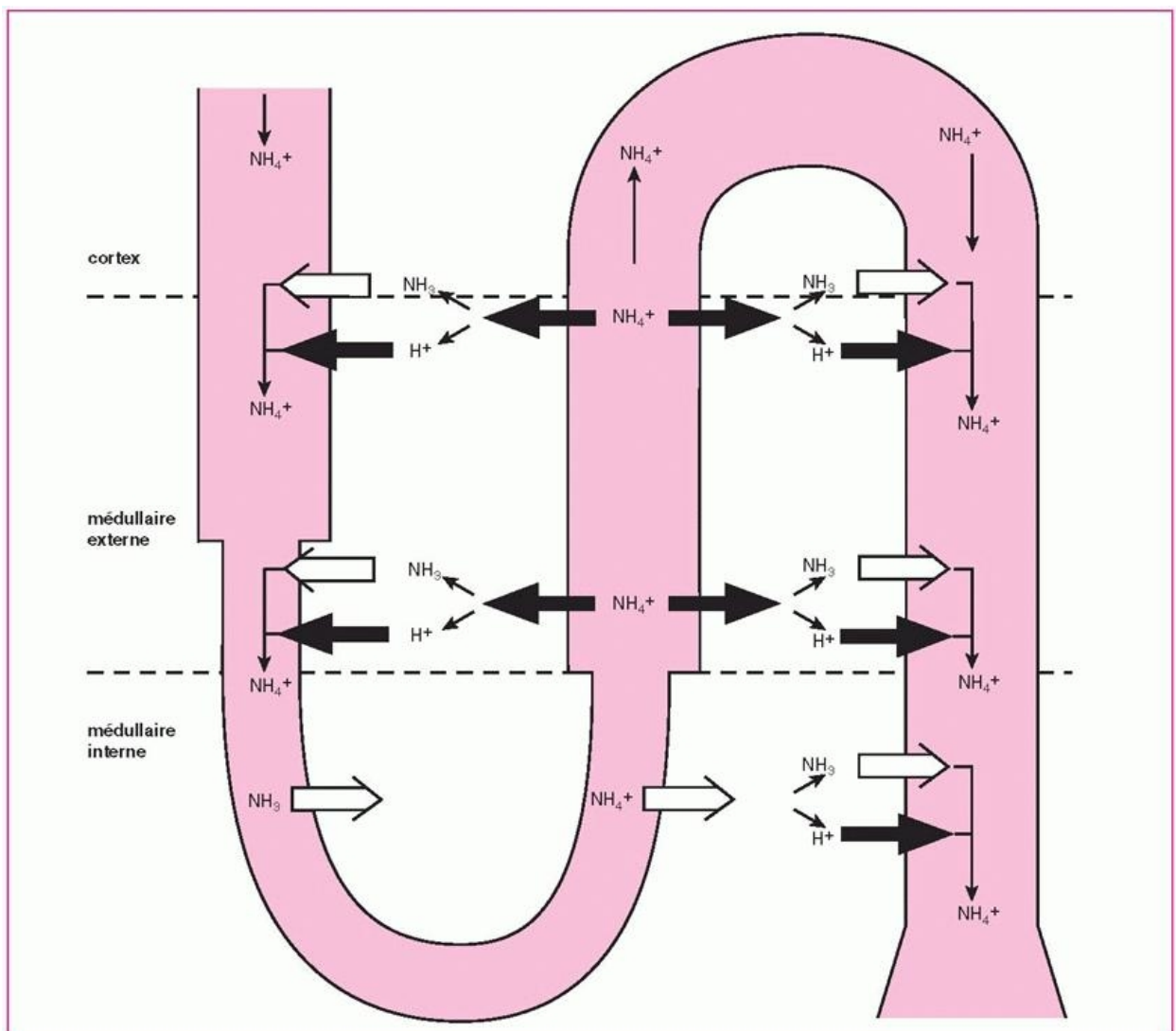


Figure 6.73 Recyclage médullaire de $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ permettant la création d'un gradient corticomédullaire de $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$. Flèches blanches: transports passifs; flèches pleines: transports actifs.

Déterminants de l'excrétion urinaire nette d'acide

Variations de l'état acide base plasmatique

Les variations du pH plasmatique ont un effet direct sur la sécrétion tubulaire d' H^+ , ce qui a été montré sur des préparations de tubule isolé et perfusé. Ainsi la baisse du pH et du HCO_3^- périrubulaires, qui simule l'acidose métabolique, stimule la sécrétion d' H^+ par l'échangeur Na^+/H^+ , NHE3 apical, du tubule proximal et de la branche large ascendante, et par la H^+ -ATPase du canal collecteur. Inversement, l'élévation du pH et du HCO_3^- périrubulaires inhibe l'échangeur Na^+/H^+ apical et stimule la sécrétion de HCO_3^- par l'échangeur Cl^-/HCO_3^- dans le canal collecteur.

Aldostérone

L'aldostérone joue un rôle important dans la régulation de l'excrétion rénale nette d' H^+ . L'administration prolongée d'aldostérone à dose supraphysiologique s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion nette d'acide, responsable d'une alcalose métabolique. Cet effet est expliqué par des effets directs et indirects de l'aldostérone. L'aldostérone *stimule directement* la H^+ ATPase du canal collecteur cortical et médullaire. De plus, l'excès d'aldostérone est responsable d'une augmentation de la réabsorption de sodium dans le canal collecteur cortical, ce qui stimule indirectement la *sécrétion électrogénique* d' H^+ par la H^+ ATPase du fait de l'augmentation de la négativité de la lumière tubulaire (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »). Inversement, l'absence d'aldostérone est responsable d'une acidose métabolique.

Influence du débit de sels de sodium présentés au canal collecteur

Dans les situations expérimentales où la sécrétion d'aldostérone est élevée et constante, l'apport de sodium au canal collecteur joue un rôle déterminant sur la sécrétion d' H^+ . Ainsi, l'administration d'aldostérone à doses supraphysiologiques chez un sujet recevant un régime dépourvu de NaCl ne stimule plus l'excrétion nette d'acide et l'état acide base plasmatique reste normal. En effet, la diminution de la quantité de NaCl présenté au canal collecteur dans cette situation ne permet pas une augmentation de la réabsorption de sodium dans le canal collecteur nécessaire à la stimulation de la sécrétion d' H^+ par l'aldostérone.

Les anions accompagnant le sodium jouent également un rôle important. Une augmentation du débit de sodium délivré au canal collecteur cortical accompagné d'un anion peu réabsorbable (SO_4^{2-}) stimule la sécrétion d'ions H^+ de manière plus importante que si le sodium était accompagné d'un anion réabsorbable, comme le chlore. En effet, la différence de potentiel transépithéliale liée à la réabsorption de sodium est maximale en présence d'un anion non réabsorbable, ce qui stimule la sécrétion d'ions H^+ dépendant de la différence de potentiel.

Cependant, chez le sujet normal, des variations de l'apport alimentaire de sodium ne modifient pas l'état acidobasique plasmatique. En effet, l'augmentation des apports de sodium au canal collecteur est contrebalancée

par la diminution de la sécrétion d'aldostérone.

Stock potassique et kaliémie

Des variations d'apports de potassium peuvent modifier l'excrétion urinaire d' H^+ en présence d'une concentration circulante fixe d'aldostérone. L'administration de minéralocorticoïdes en excès à des animaux produit une alcalose métabolique qui est amplifiée par une suppression des apports de potassium induisant une déplétion potassique et au contraire diminuée par une augmentation des apports de potassium limitant la déplétion potassique. Une déplétion potassique isolée et sévère qui augmente la production d'ammoniac par le rein et stimule la sécrétion d' H^+ dans le canal collecteur par la H^+-K^+ ATPase entraîne une alcalose métabolique modérée.

Chez le sujet normal, la variation d'apports de potassium ne modifie pas l'état acide base, car une diminution des apports de potassium est contrebalancée par une inhibition de la sécrétion d'aldostérone.

Glucocorticoïdes

L'administration aiguë de glucocorticoïdes induit une augmentation de l'excrétion urinaire nette d'acide sous forme d'acidité titrable et de NH_4^+ . D'une part, les glucocorticoïdes augmentent la production d'acides par le métabolisme, et d'autre part facilitent l'excrétion rénale de cette charge acide supplémentaire. En effet, ils stimulent la sécrétion d' H^+ (par l'échange $Na^+:H$), inhibent la réabsorption de phosphate (par échange Na^+ : phosphate) et stimulent la production de NH_4^+ dans le tubule proximal. L'association d'une augmentation de production d'acides et d'une stimulation de la capacité rénale d'excrétion d'acides explique l'absence de modification de l'état acide base plasmatique dans l'hypercorticisme.

Diurétiques

Le furosémide et les thiazidiques, qui inhibent la réabsorption de sodium respectivement dans l'anse de Henle et le tube contourné distal, augmentent le débit de sodium présenté au canal collecteur et stimulent la sécrétion d'aldostérone par leurs effets natriurétiques. Ils stimulent donc la sécrétion d'ions H^+ et l'excrétion urinaire nette d'acide, effet amplifié par la déplétion potassique associée. Les diurétiques épargneurs de potassium (comme l'amiloride), qui inhibent l'entrée de sodium dans la cellule du canal collecteur cortical, diminuent au contraire la sécrétion et l'excrétion d'ions H^+ .

Réponses de l'organisme aux variations d'apports et/ou de production d'ions H^+

Réponse à une charge acide

Une charge acide, réalisée par l'administration quotidienne per os de 240 mmoles de NH_4Cl chez un sujet normal, est responsable, dans les 24 heures qui suivent, d'une diminution modérée du CO_2 total plasmatique avec baisse modérée du pH plasmatique. Parallèlement, le pH urinaire diminue à une valeur inférieure à 5,5 avec augmentation modérée de l'acidité titrable et augmentation plus nette de l'excrétion urinaire de NH_4^+ qui ne dépasse

cependant pas 50 mmoles dans les 24 heures (Fig. 6.75).

Dans les jours qui suivent, on observe une augmentation progressive de l'excrétion urinaire nette d'ions H^+ (essentiellement sous forme de NH_4^+) qui atteint progressivement un plateau, mais reste un peu inférieure à la charge acide. La différence (30 mmol/24 h) est tamponnée par l'os, ce qui limite d'ailleurs la diminution de la concentration plasmatique de bicarbonate qui se stabilise à 18-20 mmol/l. Paradoxalement, le pH urinaire qui avait diminué initialement, réaugmente pour se stabiliser à une valeur autour de 6 (Fig. 6.75).

L'explication des valeurs différentes du pH urinaire en situation aiguë et chronique est la suivante: en charge acide aiguë, la production rénale d'ammoniac n'est que modérément augmentée et la concentration médullaire de NH_3 ne varie pas de manière significative. Aussi, l'augmentation de l'excrétion urinaire de NH_4^+ est principalement expliquée par l'augmentation de la sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur qui abaisse le pH urinaire et diminue la concentration de NH_3 en déplaçant l'équilibre $NH_3-NH_4^+$ vers NH_4^+ . Cette diminution de la concentration urinaire de NH_3 permet d'augmenter la diffusion du NH_3 de l'interstitium médullaire dans l'urine et augmente donc la formation et l'excrétion de NH_4^+ . En revanche, lors d'une charge acide chronique, la stimulation de la sécrétion d' H^+ dans le canal collecteur est plus importante. La production rénale d'ammoniac et la capacité de réabsorption du NH_4^+ dans l'anse de Henle sont considérablement stimulées avec pour conséquence une accumulation très importante de NH_3 dans l'interstitium médullaire. L'élévation résultante de cette concentration interstitielle de NH_3 permet la diffusion d'une quantité très importante de NH_3 dans le canal collecteur sans déplacer l'équilibre $NH_3-NH_4^+$, ce qui permet d'excréter une grande quantité de NH_4^+ sans abaissement du pH urinaire, qui reste le plus souvent autour de 6.

En charge acide chronique, il existe une stimulation de la production de glucocorticoïdes et d'aldostérone qui contribue à l'adaptation rénale. Les glucocorticoïdes stimulent la production de NH_4^+ et l'aldostérone stimule la sécrétion d' H^+ dans le canal collecteur.

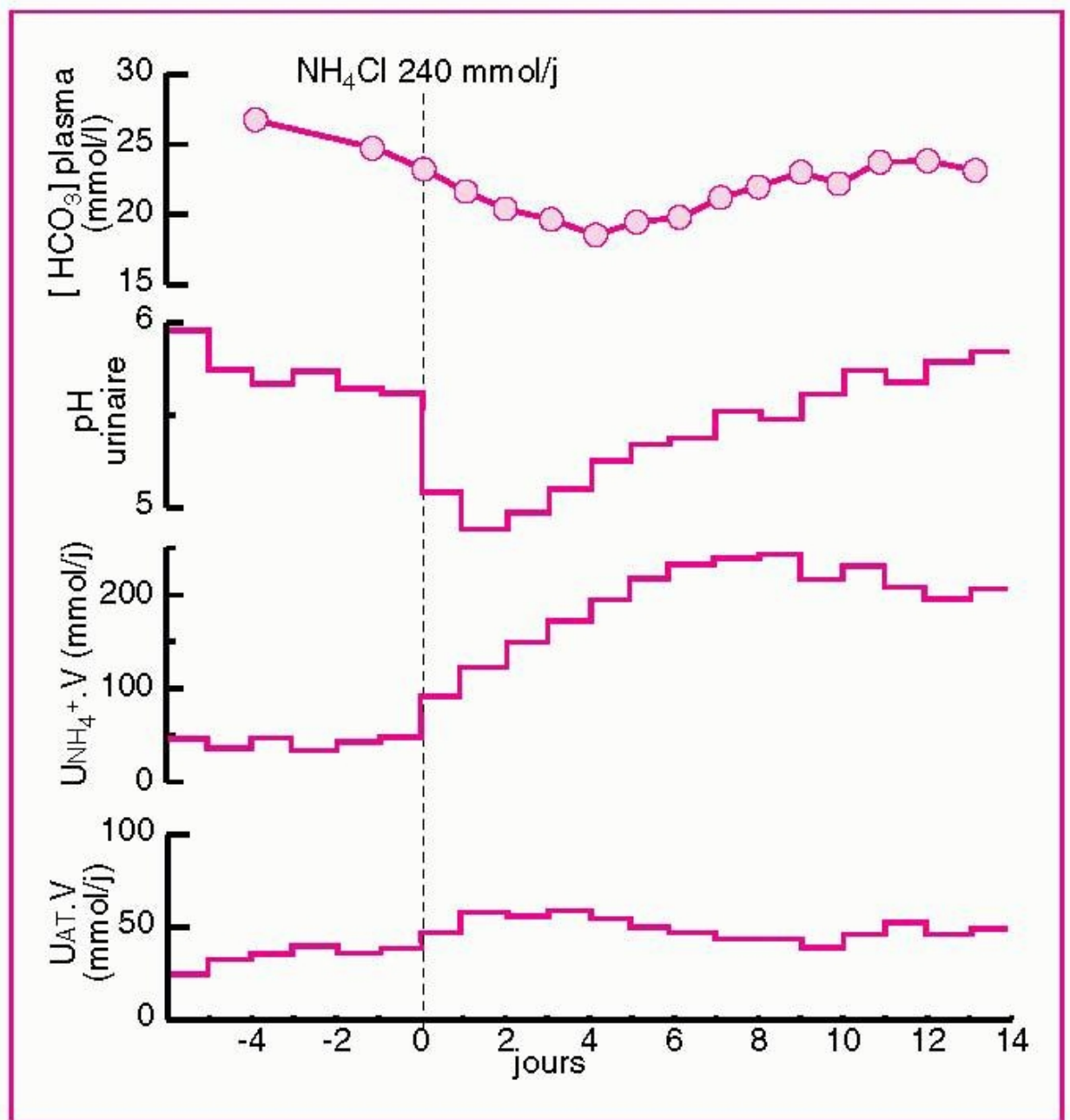


Figure 6.75 Réponse rénale à une charge acide chronique en fonction du temps.

Réponse à une charge alcaline

La capacité de réabsorption tubulaire du bicarbonate est limitée (Fig. 5.76). En effet, chez un sujet normal dont la concentration plasmatique de HCO_3^- a été diminuée à 13 mmol/l par administration d'une charge acide, et n'ayant pas de HCO_3^- dans l'urine, l'administration par voie intraveineuse de NaHCO_3 élève progressivement la concentration de HCO_3^- plasmatique. La figure 6.69 montre que le seuil rénal d'excrétion de HCO_3^- est atteint pour une concentration plasmatique de HCO_3^- de 26-28 mmol/l, valeur à peine supérieure à la normale. Au-dessus de cette valeur, la pente de la relation entre le HCO_3^- excrété et le HCO_3^- plasmatique devient rapidement linéaire et de pente 1, ce

qui signifie que toute augmentation de HCO_3^- filtré est excrété dans l'urine. Ainsi, le comportement rénal du HCO_3^- est caractérisé par l'existence d'une capacité limitée de réabsorption tubulaire de HCO_3^- d'environ 28-30 mmol/l de filtrat glomérulaire (TmHCO_3/FG), principalement due à l'alcalose plasmatique qui inhibe l'échangeur Na^+/H^+ apical et donc diminue la sécrétion d' H^+ dans le tubule proximal. Cet effet contrebalance la stimulation de l'échangeur Na^+/H apical par l'élévation simultanée de la concentration de HCO_3^- dans le tubule proximal. Cela explique que le sujet normal est bien protégé contre le risque d'alcalose métabolique. On connaît cependant des facteurs qui augmentent la capacité de réabsorption tubulaire du bicarbonate filtré: réduction du volume extracellulaire, hypochlorémie, hypokaliémie avec déplétion en potassium.

Si par exemple, un bilan positif de bicarbonate est associé à une réduction des volumes extracellulaires et à une hypokaliémie, une alcalose métabolique importante est observée. Celle-ci se maintient même lorsque les mécanismes de création de l'alcalose métabolique ont disparu. En effet, d'une part la réduction des volumes extracellulaires s'accompagne d'une diminution du débit de filtration glomérulaire qui gêne l'excrétion de la charge alcaline. D'autre part, la réduction des volumes extracellulaires et l'hypokaliémie stimulent la réabsorption tubulaire du bicarbonate, respectivement dans le tubule proximal et le canal collecteur, ce qui empêche également l'excrétion de la charge alcaline.

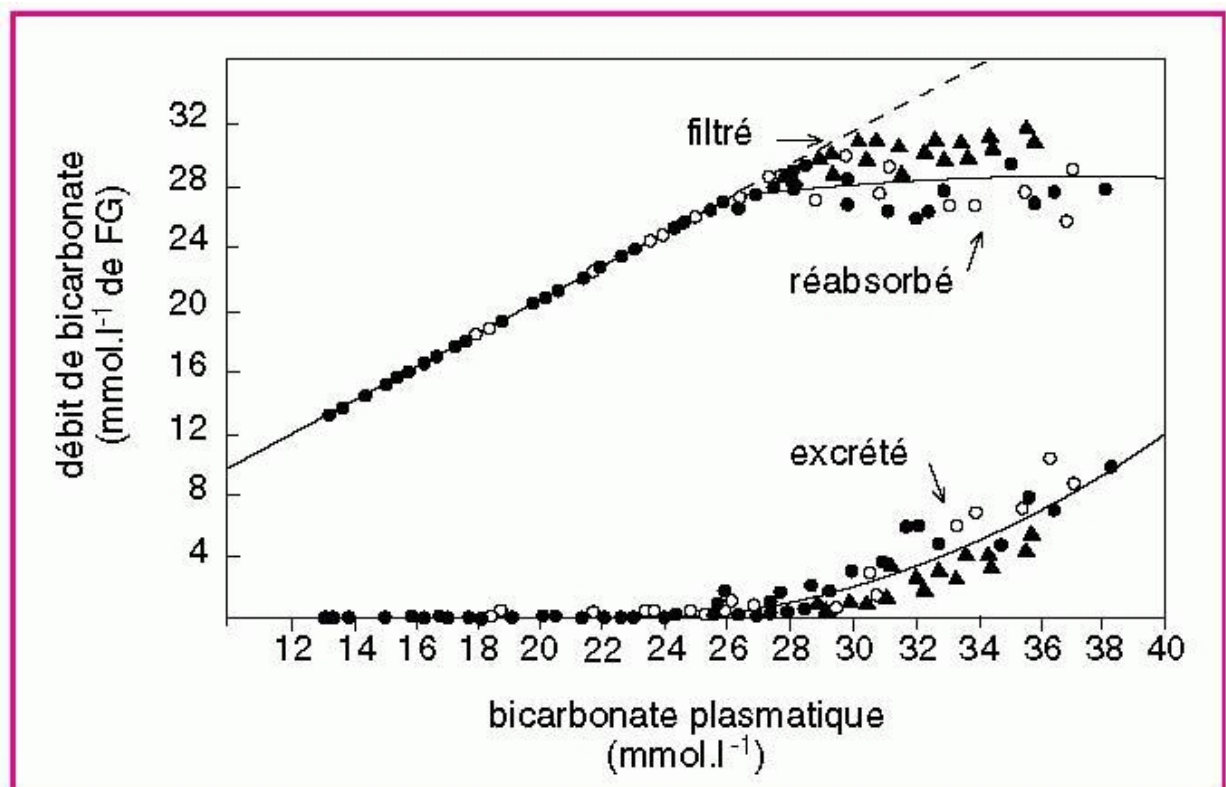


Figure 6.76 Débit de bicarbonate filtré, excrété, réabsorbé en fonction de la concentration plasmatique lors de la perfusion IV de NaHCO_3 isotonique chez des sujets normaux ayant eu préalablement une charge acide.

Situations pathologiques: acidose et alcalose métaboliques

Acidose métabolique

L'acidose métabolique est le témoin d'un bilan positif d'acides fixes, résultant d'un déséquilibre entre les entrées nettes dans l'organisme et les sorties rénales. Une acidose métabolique peut donc schématiquement être due à une surcharge acide dépassant les capacités d'excrétion d'un rein normal. Elle peut également être due à une diminution primitive de la capacité d'excrétion rénale d'acides chez un sujet dont la production acide quotidienne est normale.

Dans le premier cas, une augmentation d'entrée d'acides fixes dans l'organisme peut relever d'une ingestion massive d'acides exogènes, d'une hyperproduction pathologique d'acide endogène (acide cétonique dans l'acidocétose diabétique ou acide lactique dans l'acidose lactique), enfin d'une perte intestinale de base (diarrhée hydroélectrolytique).

Dans le deuxième cas, l'acidose métabolique peut être due à une insuffisance rénale chronique sévère, où la réduction majeure du nombre de néphrons diminue la capacité d'excrétion rénale des ions H^+ . Il peut s'agir également d'une anomalie spécifique tubulaire soit dans le tubule proximal, avec diminution de la réabsorption de bicarbonate réalisant l'acidose tubulaire proximale, soit dans le canal collecteur avec diminution de la sécrétion des ions H^+ réalisant l'acidose tubulaire distale.

L'analyse de la réponse rénale permet de différencier la surcharge acide avec fonction rénale normale de la diminution primitive de la capacité d'excrétion des ions H^+ . Un sujet normal produit environ 60 mmol d'ions H^+ et excrète donc la même quantité (bilan nul) sous forme d'acidité titrable (20 mmol/24 h) et sous forme de NH_4^+ (40 mmol/24 heures). L'adaptation rénale à une charge acide passe essentiellement par une augmentation de l'excrétion urinaire de NH_4^+ et l'appréciation de la réponse rénale est jugée essentiellement sur ce paramètre. Dans l'acidose extrarénale, le rein normal adapte au maximum sa capacité d'excrétion rénale d'ions H^+ et l'excrétion urinaire de NH_4^+ est donc toujours élevée, supérieure à 70 mmol/24 h, ce qui témoigne d'une réponse appropriée du rein. Dans l'acidose rénale à l'état stable, l'excrétion nette d'acide est nécessairement inférieure ou égale à 60 mmol d'ions H^+ par 24 heures. En pratique, on analyse l'excrétion de NH_4^+ qui est donc inférieure ou égale à 40 mmol/24.

La mesure du NH_4^+ urinaire n'étant pas encore de pratique courante, il a été proposé de calculer l'excrétion urinaire de NH_4^+ à partir de l'analyse du trou anionique urinaire (TAU: $Na^+ - K - Cl$) qui représente la différence entre les anions indosés et les cations indosés de l'urine (la quantité de HCO_3^- urinaire étant considérée comme quantitativement négligeable) (Tab. 6.14). Pour une excrétion urinaire de NH_4^+ de 40 mmol/24 h, ce qui est le cas du sujet normal, le TAU physiologique est positif (environ 30 mmol/24 h). En cas d'acidose métabolique extrarénale, l'augmentation progressive du NH_4^+ urinaire à une valeur supérieure à 70 mmol/24 h (les autres anions et cations indosés ne variant pas significativement) explique que le trou anionique urinaire diminue puis devienne négatif (Fig. 6.77). Lors d'une acidose rénale, il n'y a pas

d'augmentation du NH_4^+ et le TAU urinaire reste positif (Fig. 6.77). En pratique, la réponse rénale est appropriée quand le chlore urinaire devient supérieur à la somme $\text{Na} + \text{K}$ urinaire et inapproprié dans le cas contraire.

Un autre élément utile dans l'identification des mécanismes physiopathologiques d'une acidose métabolique est l'analyse du trou anionique plasmatique ($\text{TAP} = \text{Na} + \text{K} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$). Ce trou anionique est égal à la différence entre les anions indosés et les cations indosés du plasma, c'est-à-dire 16 ± 4 mmol chez le sujet normal (Tab. 6.15). Dans le cas exceptionnel d'une acidose métabolique liée à l'addition d' HCl , il y a un remplacement mmole par mmole du bicarbonate extracellulaire par le chlore. Il n'y a donc pas de variation du TAP puisque la somme $\text{Cl} + \text{HCO}_3$ plasmatique reste constante, et on dit que l'acidose métabolique est hyperchlorémique. De même, si l'acidose métabolique est due à une perte de bicarbonate de sodium d'origine digestive (diarrhée) ou rénale (acidose tubulaire proximale), la contraction résultante du volume extracellulaire stimule la réabsorption rénale de chlore, ce dernier remplaçant mmole par mmole le bicarbonate consommé. Ainsi, là encore, le chlore plasmatique s'élève, la somme $\text{Cl} + \text{HCO}_3$ ne varie pas et le TAP reste normal. Dans le cas d'une diminution de la sécrétion d'ions H^+ dans les parties distales du néphron (acidose tubulaire distale), l'excrétion des anions avec du sodium (au lieu des ions H^+ retenus) est responsable d'une contraction du volume extracellulaire avec hyperaldostéronisme secondaire, et stimulation de la réabsorption de chlore. Là encore apparaît une hyperchlorémie, la somme $\text{Cl} + \text{HCO}_3$ est constante et le TAP est normal.

Somme des cations = somme des anions $\text{Na} + \text{K} - \text{Cl} = \text{anions indosés} - \text{cations indosés} = 30 \text{ mEq/l}$			
Anions indosés		Cations indosés	
SO_4^{2-}	34	NH_4^+	40
H_2PO_4^-	20	Mg^{2+}	6
Anions organiques	<u>26</u>	Ca^{2+}	<u>4</u>
	80		50

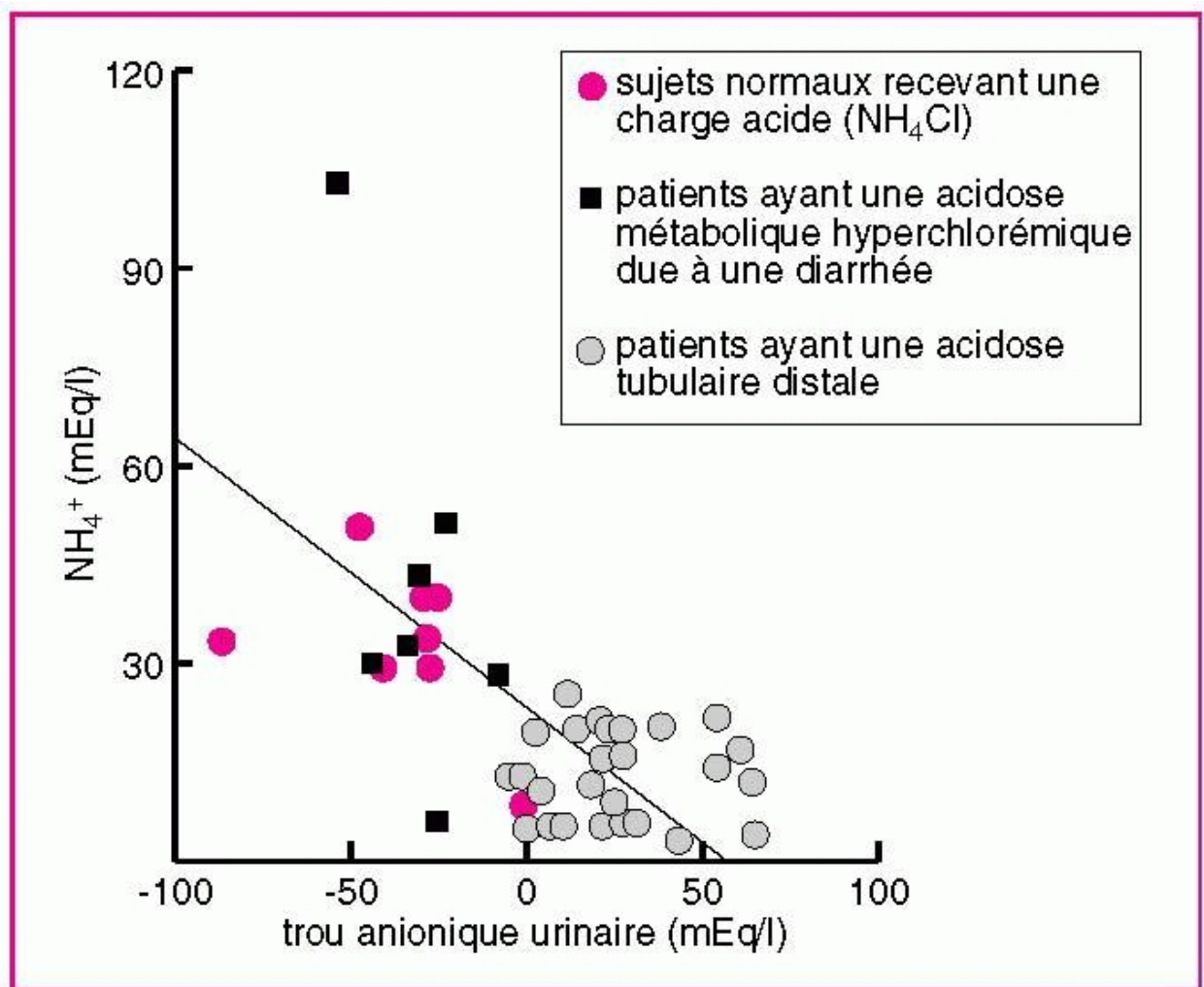


Figure 6.77 Relations entre NH_4^+ et le trou anionique urinaire.

Somme des cations = somme des anions $\text{Na} + \text{K} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) = \text{anions indosés} - \text{cations indosés} = 16 \text{ mEq/l}$

Anions indosés		Cations indosés	
Protéines	14,5	Ca^{2+}	5
PO_4^{2-}	2	Mg^{2+}	1,5
SO_4^{2-}	1		
Anions organiques	5		–
	22,5		6,5

En revanche, d'autres situations s'accompagnent d'une élévation du TAP témoignant de l'accumulation d'anions indosés dans le plasma. Si l'acidose est

due à un excès d'acides accompagnés d'anions autres que le chlore, anions organiques d'origine exogène, anions organiques d'origine endogène (cétone dans l'acidocétose, lactate dans l'acidose lactique), anions inorganiques (phosphate et sulfate comme dans la réduction néphronique), les ions H^+ s'accumulent dans le plasma avec leurs anions correspondants (anions indosés). Dans ce cas, le bicarbonate plasmatique consommé est remplacé mmole pour mmole par un anion indosé retenu. Le chlore plasmatique restant normal, la somme $Cl + HCO_3$ diminue et le TAP augmente.

Les principales caractéristiques et causes d'acidose métabolique sont représentées dans le tableau 6.16 .

Alcalose métabolique

L'alcalose métabolique est le témoin d'un bilan négatif d'acides fixes ou positif de bases. Les mécanismes de création sont multiples. Il peut s'agir d'une surcharge alcaline exogène ($NaHCO_3$), d'une perte digestive d'ions H^+ lors de vomissements répétés par exemple, d'une perte rénale d' H^+ comme dans l'hyperaldostéronisme primaire ou l'abus de diurétiques (furosémide, thiazides).

En revanche, le mécanisme d'entretien est relativement univoque. Il nécessite une diminution du débit de filtration glomérulaire limitant la capacité d'excrétion de bicarbonate et/ou une stimulation de la capacité de réabsorption tubulaire de bicarbonate.

	pH urine	U_{NH_4V} mmol/24 h	TAU mEq/l	TAP mEq/l
Surcharge acide et rein normal	variable	> 70	< 0	
- Surcharge acide exogène	"	"	"	↑ (sauf NH_4Cl)
- Surcharge acide endogène (acidocétose, acidose lactique)	"	"	"	↑
- Perte intestinale de base	"	"	"	N
Rein anormal et charge acide physiologique (acidose rénale)	variable	≤ 40	> 0	
- Réduction néphronique	"	"	"	↑
- Acidose tubulaire proximale (perte rénale de HCO_3)	"	"	"	N
- Acidose tubulaire distale	"	"	"	N

Dans la surcharge alcaline exogène (administration de NaHCO_3), nous avons vu que l'alcalose métabolique était modérée en raison d'une capacité importante d'excrétion du bicarbonate. En revanche, dans les pertes gastriques d'ions H^+ , une perte modérée d'ions H^+ peut être responsable d'une alcalose métabolique importante du fait de la contraction associée du volume extracellulaire qui diminue le débit de filtration glomérulaire et stimule la réabsorption tubulaire de bicarbonate. De plus, l'hypokaliémie associée stimule également la réabsorption de bicarbonate et participe au maintien de l'alcalose métabolique. La contraction du volume extracellulaire est due à la perte de Cl par voie gastrique et de Na par voie rénale, l'alcalose métabolique créée entraînant les premiers jours une perte rénale appropriée de HCO_3^- avec du Na et du K , cette dernière responsable de la déplétion potassique. Dans le cas d'une perte rénale d'ions H^+ par abus de diurétiques, la contraction associée du volume extracellulaire et l'hypokaliémie sont également deux facteurs maintenant l'alcalose métabolique par les mécanismes cités précédemment. Dans la perte rénale d'ions H^+ liée à l'hyperaldostéronisme primaire, la situation est plus complexe car il existe une augmentation du volume extracellulaire, ce qui tend à maintenir le débit de filtration glomérulaire. Cependant, dans cette situation, l'intense déplétion potassique et l'augmentation de sécrétion d'aldostérone stimulent la réabsorption de bicarbonate dans le canal collecteur. Les principales caractéristiques et causes d'alcalose métabolique sont représentées dans le tableau 6.17 .

On voit que dans la plupart de ces situations, la seule correction des facteurs associés maintenant l'alcalose métabolique, comme une diminution du volume extracellulaire ou une hypokaliémie avec déplétion potassique, suffit à corriger l'alcalose métabolique puisqu'elle met le rein en situation d'excréter normalement la charge alcaline.

L'état acidobasique peut être perturbé soit par une variation primitive de PaCO_2 (perturbation ventilatoire), soit par une variation primitive de la concentration de bicarbonate (perturbation métabolique). Si la perturbation est métabolique et extrarénale, elle tendra à être compensée par le rein, d'une part par une modification de l'élimination des ions H^+ sous forme d'acidité titrable et de NH_4^+ , d'autre part par une adaptation de la réabsorption de HCO_3^- . Par ailleurs, la ventilation alvéolaire sera modifiée parallèlement aux variations de la concentration en H^+ , pour limiter la variation du pH artériel.

Si la perturbation est respiratoire, seul le rein peut limiter la variation du pH artériel, soit par élimination de HCO_3^- et diminution de la sécrétion d'ions H^+ en cas d'alcalose, soit par stimulation de la sécrétions d'ions H^+ et augmentation de la capacité de réabsorption tubulaire de HCO_3^- en cas d'acidose.

L'augmentation de la réabsorption de Na^+ dans le canal collecteur cortical, sous l'influence de l'aldostérone, augmente les possibilités de sécrétion d'ions H^+ , en particulier si l'anion associé est peu résorbable ou en cas d'hypokaliémie. L'aldostérone a aussi un effet direct sur la sécrétion d'ions H^+ dans le canal collecteur. Les glucocorticoïdes, qui augmentent la sécrétion d' H^+ et la

production de NH_3 dans le tubule proximal, en inhibant la réabsorption de phosphate, favorisent l'excrétion d'une charge acide.

Mécanismes de création

- Surcharge alcaline exogène
- Pertes digestives d' H^+ : vomissements répétés, aspiration gastrique
- Pertes rénales d' H^+ : hyperaldostérisme primaire, abus de diurétiques (furosémide, thiazide)

Mécanismes d'entretien rénal

- Augmentation de la capacité de réabsorption du HCO_3^- filtré, secondaire à la diminution du volume extracellulaire et/ou à l'hypokaliémie
 - Diminution du débit de filtration glomérulaire
-

Retour au début

BILAN DE CALCIUM ET RÉGULATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE CALCIUM

Répartition du calcium dans l'organisme et bilan de calcium (Fig. 6.78)

La quasi-totalité du calcium de l'organisme est contenue dans l'os, environ 1 000 g ou 25 000 mmol/l, le liquide extracellulaire ne contenant que 1 g de calcium ou 25 mmol/l.

La concentration plasmatique de calcium, chez le sujet adulte normal, est relativement fixe, 2,4 mmol/l (2,17-2,57). Les cellules des tissus mous ont une concentration en calcium plus importante dans le réticulum endoplasmique et les mitochondries (1,5 mmol/l) que dans le cytoplasme où elle est très faible, 10^{-4} mmol/l. Celle-ci est maintenue grâce à un transfert membranaire actif vers le liquide extracellulaire et vers le réticulum endoplasmique et les mitochondries.

Variable régulée: concentration plasmatique de calcium ionisé

Dans le plasma, le calcium circule sous différentes formes: une partie liée à l'albumine, 1 mmol/l environ, et une partie ultrafiltrable, 1,4 mmol/l. Cette fraction ultrafiltrable est en majeure partie sous forme ionisée (1,2 mmol/l), et en faible partie (0,2 mmol/l) sous forme complexée à du phosphate, citrate ou bicarbonate. La grandeur régulée est la concentration plasmatique de calcium ionisé qui est maintenue, chez le sujet normal, dans d'étroites limites (1,14 à 1,32 mmol/l ou 2,28 à 2,64 mEq/l). Dans le liquide interstitiel, pauvre en protéines, la concentration est voisine de la concentration de calcium ultrafiltrable plasmatique.

Entrées et sorties de calcium

L'apport alimentaire de calcium est en moyenne de $1 \text{ g}/24 \text{ h}$, soit 25 mmol , et varie entre 18 et 30 mmol en fonction des habitudes alimentaires. Les sources principales de calcium en Europe sont les produits laitiers qui contribuent en moyenne pour 60 à 70% de l'apport et représentent la partie adaptable de cet apport. La contribution des aliments non dérivés du lait est relativement constante, 300 à $400 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ou $7,5$ à 10 mmol . Chez le sujet normal, consommant $1 \text{ g}/24 \text{ h}$ de calcium, l'absorption intestinale nette de calcium ne représente que 20 à 30% , soit environ 200 à 300 mg ou 5 à $7,5 \text{ mmol}$. À l'état stationnaire, l'excrétion rénale de calcium est égale à l'absorption nette intestinale car le transfert net de calcium entre le liquide extracellulaire et l'os est nul sur une période de 24 h .

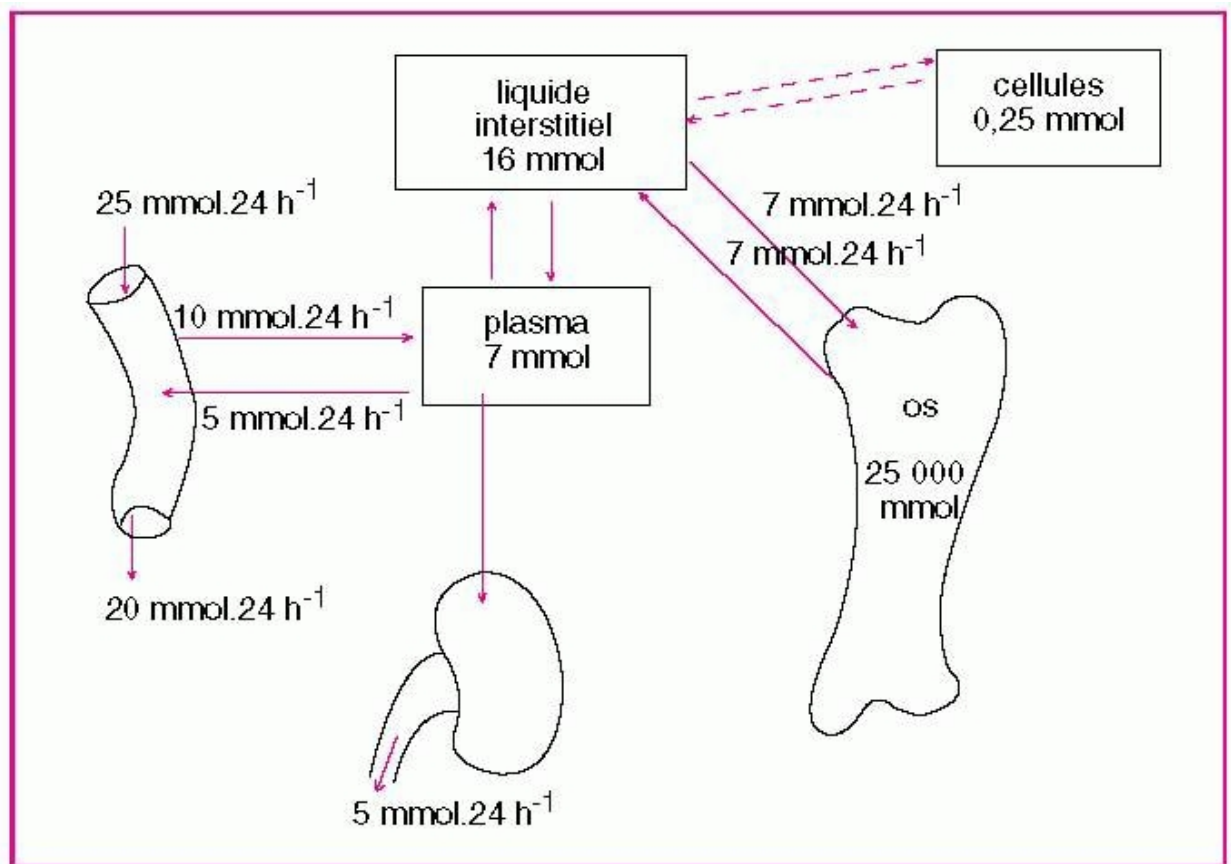


Figure 6.78 Répartition du calcium dans l'organisme; flux internes et externes de calcium chez un homme adulte pesant 70 kg.

Absorption digestive de calcium et ses déterminants

L'absorption nette digestive de calcium est la différence entre le calcium ingéré et le calcium excrété dans les fèces. L'absorption nette digestive est la résultante de deux flux sur 24 heures. Pour une alimentation apportant 25 mmol (1 g) de calcium, il existe un flux actif d'absorption de l'ordre de $10 \text{ mmol}/24 \text{ h}$ (400 mg) dépendant de la concentration circulante du métabolite rénal de la vitamine D, le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, et un flux passif net de sécrétion à jeun, de l'ordre de $3 \text{ mmol}/24 \text{ h}$ (120 mg) dépendant de la différence des concentrations de

calcium ionisé entre la lumière digestive et le plasma (Fig. 6.78). Le flux passif net de sécrétion, encore appelé calcium endogène fécal, est la partie du calcium contenue dans les sécrétions digestives, qui n'a pas été réabsorbée par l'intestin et est éliminée dans les fèces. La figure 6.79 montre l'évolution du flux net d'absorption digestive en fonction des apports alimentaires. Lorsque les apports sont très faibles, $< 5 \text{ mmol/24 h}$ (200 mg), il existe un flux net de sécrétion passif dans la lumière digestive car la concentration en calcium y est basse. Pour un apport de 5 mmol/24 h (200 mg), l'absorption digestive nette devient nulle, le flux net passif de sécrétion compensant le flux d'absorption actif. Au-dessus de cette valeur, l'absorption digestive nette devient positive, augmentant d'abord rapidement de manière curviligne, puis plus lentement de manière à peu près linéaire sans phénomène de saturation. Ce profil d'absorption intestinale du calcium implique deux mécanismes: un premier mécanisme d'absorption active, saturable, qui est prédominant, et un deuxième mécanisme, passif, non saturable. L'iléon et le jéjunum sont responsables respectivement de 65 et 35% de l'absorption digestive nette du calcium.

Flux actif d'absorption digestive vitamine D-dépendant

L'absorption intestinale de calcium est bien régulée. Lorsque les apports alimentaires augmentent, la fraction de calcium ingéré qui est réabsorbé activement diminue progressivement, limitant ainsi l'augmentation en valeur absolue de l'absorption intestinale *vitamine D-dépendante*. En effet, lorsque l'apport alimentaire de calcium augmente, la production par le rein de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ circulante diminue proportionnellement. La tendance à l'hypercalcémie diminue la concentration circulante de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, directement, et indirectement par l'intermédiaire de l'inhibition de la sécrétion de la parathormone (PTH). À l'inverse, lorsque les apports de calcium diminuent, la stimulation de la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ augmente la fraction du calcium alimentaire qui est absorbée.

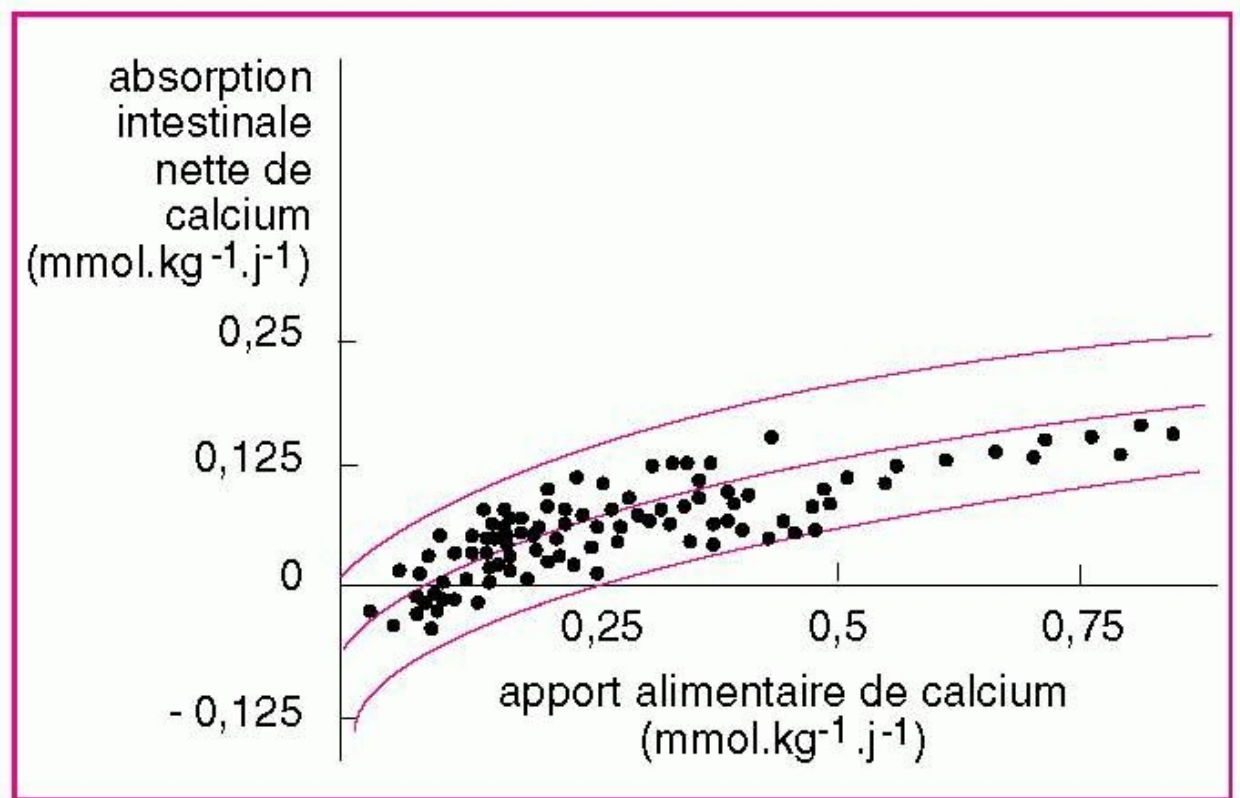


Figure 6.79 Relations entre l'absorption intestinale nette de calcium et l'apport alimentaire.

Flux passif d'absorption digestive

Lorsque l'apport de calcium augmente de manière importante (> 2 g ou 50 mmol/24 h), l'augmentation de la concentration luminale moyenne de calcium est responsable d'un *flux net passif d'absorption*. Cette propriété est utilisée dans la réduction néphronique où la production rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est diminuée, et où un apport important de sels de calcium permet de maintenir une absorption digestive passive de calcium.

Autres facteurs

Les anions complexant le calcium dans la lumière digestive (phosphate, phytate) diminuent l'absorption, les hydrates de carbone augmentant l'absorption. L'absorption intestinale de calcium diminue avec l'âge et avec la carence en œstrogènes chez la femme après la ménopause. Les glucocorticoïdes diminuent l'absorption intestinale de calcium.

Mouvements calciques entre os et liquide extracellulaire et ses déterminants

Il existe des mouvements importants de calcium entre l'os et le liquide extracellulaire. Sur une période de 24 h, chez l'adulte jeune normal, il existe un flux d'accrétion de l'ordre de 7 mmol et un flux de résorption identique expliquant l'absence de résorption osseuse nette.

Parathormone

L'administration aiguë de PTH augmente immédiatement l'ostéolyse ostéocytaire, c'est-à-dire minérale, et élève la calcémie en transférant du calcium minéral de l'os vers le liquide extracellulaire. Administrée en chronique, la PTH est responsable d'une résorption osseuse avec formation osseuse secondaire (du fait du couplage physiologique résorption/formation), et donc sans changement significatif de la masse osseuse. Les récepteurs de la PTH sont paradoxalement situés sur les ostéoblastes, ceux-ci sécrétant un messenger paracrine stimulant l'activité des ostéoclastes.

Calcitonine

Cette hormone, sécrétée par les cellules C de la thyroïde, a une action rapide d'*inhibition de la résorption osseuse* par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques sur les ostéoclastes. Son effet est d'autant plus net que la résorption osseuse était initialement élevée. Mais cet effet est transitoire avec un phénomène d'échappement.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Cette hormone n'intervient pas dans la régulation rapide de la calcémie. À plus long terme, elle a un rôle plus complexe. D'une part, elle augmente la résorption osseuse et cela d'autant plus que le sujet a des apports calciques faibles. D'autre part, sa présence semble nécessaire à la *formation osseuse* ou au renouvellement des unités osseuses, soit directement en stimulant l'activité des ostéoblastes, soit indirectement en augmentant l'absorption intestinale de calcium et de phosphore nécessaires à la minéralisation.

Transport tubulaire rénal du calcium et ses déterminants

Le calcium ultrafiltrable représente approximativement 60% du calcium plasmatique total. Dans les conditions normales, *moins de 2% du calcium filtré sont excrétés* et 98% sont réabsorbés. Environ 70% du calcium filtré est réabsorbé dans le tubule proximal où cette réabsorption semble dépendante de celle du sodium. Ainsi, l'augmentation du volume extracellulaire diminue la réabsorption du sodium et du calcium, et inversement. Le reste du calcium est réabsorbé dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et dans les parties distales du néphron, où a lieu la régulation hormonale (voir « Physiologie du tubule rénal »).

Concentration plasmatique de calcium, sécrétion de PTH et récepteur rénal sensible au calcium

Chez le rat parathyroïdectomisé recevant une perfusion intraveineuse de calcium, la relation entre l'excrétion urinaire de calcium et la calcémie totale ou la calcémie ultrafiltrable est montrée sur la figure 6.80 . Le seuil d'excrétion rénale du calcium correspond à une calcémie ultrafiltrable de 0,90 mM (correspondant à une calcémie totale de 1,5 mM). Au-dessus de cette valeur de calcémie, la pente de la relation entre calcium urinaire et calcémie ultrafiltrable est de 0,5, ce qui signifie que toute augmentation de la charge filtrée de calcium est réabsorbée pour 50% et excrétée pour 50%. *Il n'y a donc pas de T_m* (capacité maximale de réabsorption tubulaire rénale du calcium), ce qui supposerait une pente de 1. L'administration de PTH à dose physiologique

augmente la valeur du seuil d'excrétion rénale du calcium sans modifier la pente de la relation. Ces situations montrent que la *PTH stimule la réabsorption tubulaire rénale de calcium*, puisque pour une valeur donnée de calcémie ultrafiltrable, la PTH diminue la quantité de calcium excrétée dans l'urine. Une interprétation de ces relations est la suivante: il existe d'une part un transport saturable rendant compte de l'existence d'un seuil d'excrétion rénale, dépendant de la PTH, et probablement situé dans la branche ascendante de l'anse de Henle et le tubule contourné distal, et d'autre part un transport tubulaire de calcium non saturable et indépendant de la PTH. La relation indépendante de la PTH entre calcémie et calciurie est probablement due à la présence d'un récepteur aux cations divalents, cloné et séquencé, présent dans la membrane basolatérale de la branche large ascendante corticale et du tubule distal, le récepteur sensible au calcium (CaSR), qui est colocalisé avec le récepteur de la PTH. La mise en jeu de CaSR entraîne, en cas d'hypercalcémie, une diminution de la réabsorption tubulaire de calcium, facteur d'hypercalciurie, et l'inverse en cas d'hypocalcémie. Son effet est probablement indirect. Le CaSR inhibe la réabsorption de NaCl dans la branche large via $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ et la suppression résultante de la différence de potentiel lumière positive inhibe la réabsorption passive paracellulaire de calcium (Fig. 6.81).

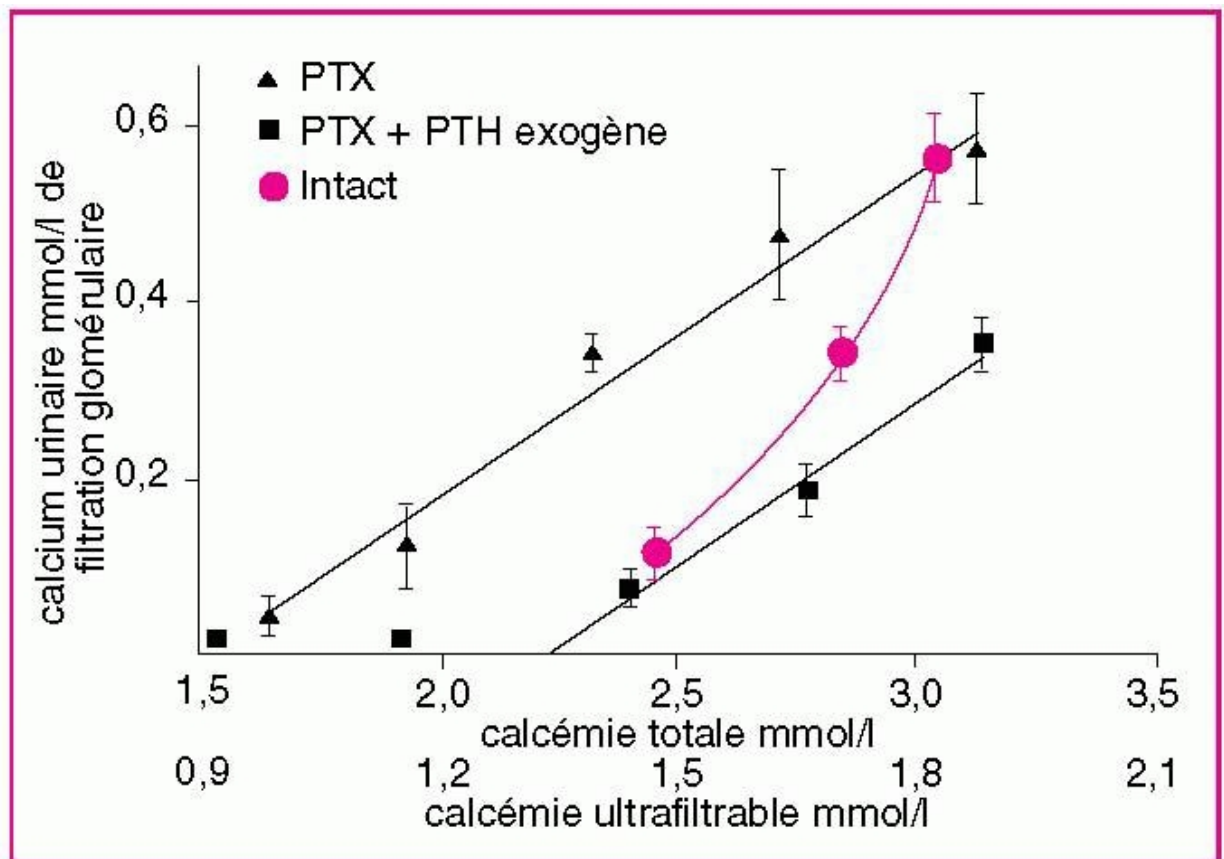


Figure 6.80 Relations entre la calciurie, la calcémie totale et ultrafiltrable, chez le rat parathyroïdectomisé (PTX), le rat recevant de la PTH exogène (PTX + PTH), et le rat intact, au cours d'une perfusion intraveineuse de calcium.

Chez l'animal intact (c'est-à-dire ayant une sécrétion de PTH modulable), la

perfusion intraveineuse de calcium induit une relation non linéaire, facilitant l'excrétion urinaire de calcium quand la calcémie s'élève. Cette relation est expliquée par le fait que la sécrétion de PTH diminue quand la calcémie s'élève. La relation entre l'excrétion urinaire de calcium par litre de filtrat glomérulaire et la calcémie ultrafiltrable a été étudiée chez le sujet normal et chez des patients ayant une hyperparathyroïdie ou une hypoparathyroïdie. La relation, déplacée à droite chez le patient hyperparathyroïdien, témoigne de l'élévation du seuil rénal d'excrétion du calcium, et inversement chez le sujet hypoparathyroïdien (Fig. 6.82).

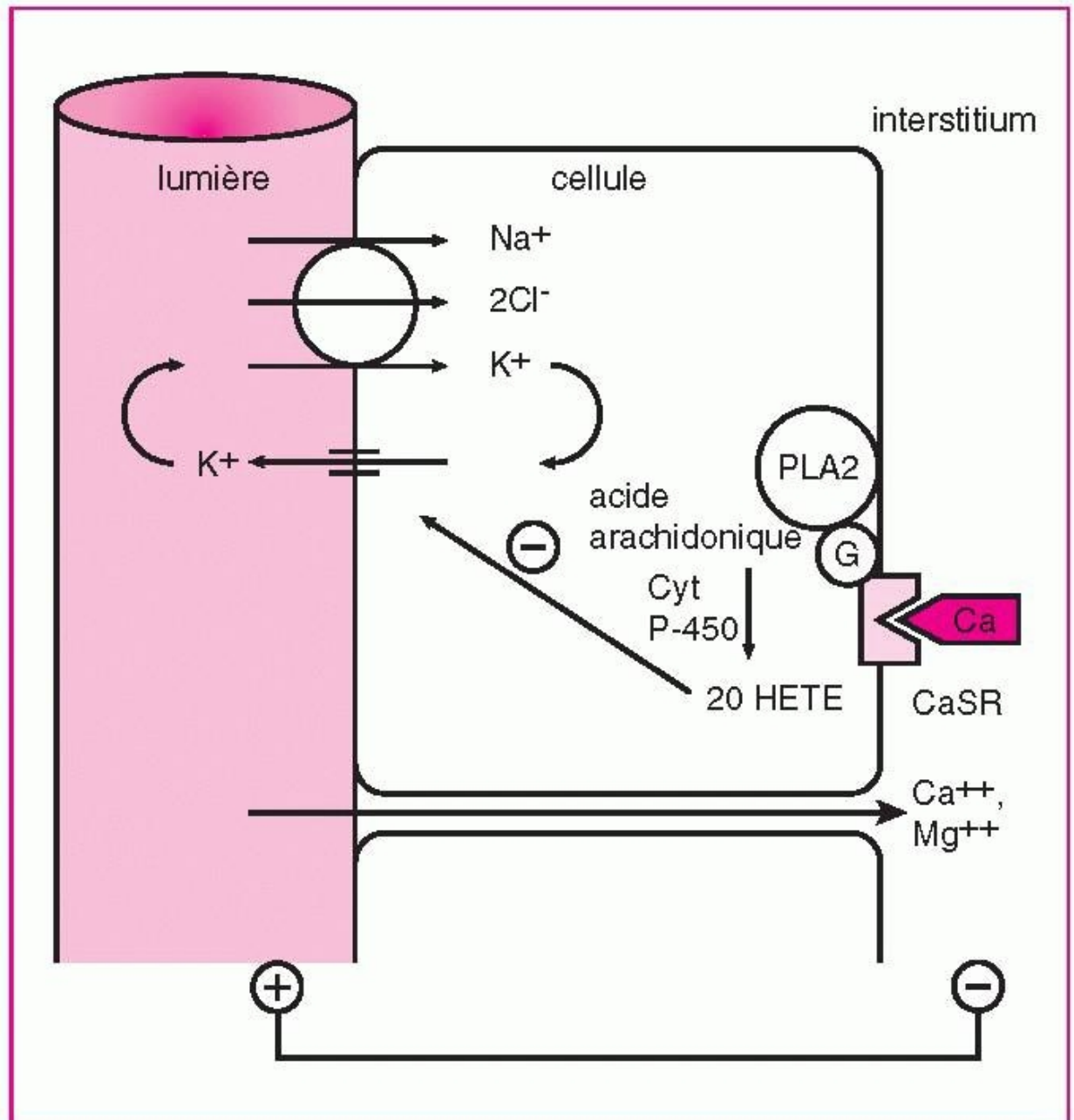


Figure 6.81 Rôle du récepteur sensible au Ca^{2+} (CaSR) dans la branche large ascendante. L'élévation du Ca^{++} extracellulaire inhibe le cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, ce qui a pour effet de supprimer la différence de potentiel transépithéliale et donc d'inhiber la réabsorption passive paracellulaire de Ca^{++} .

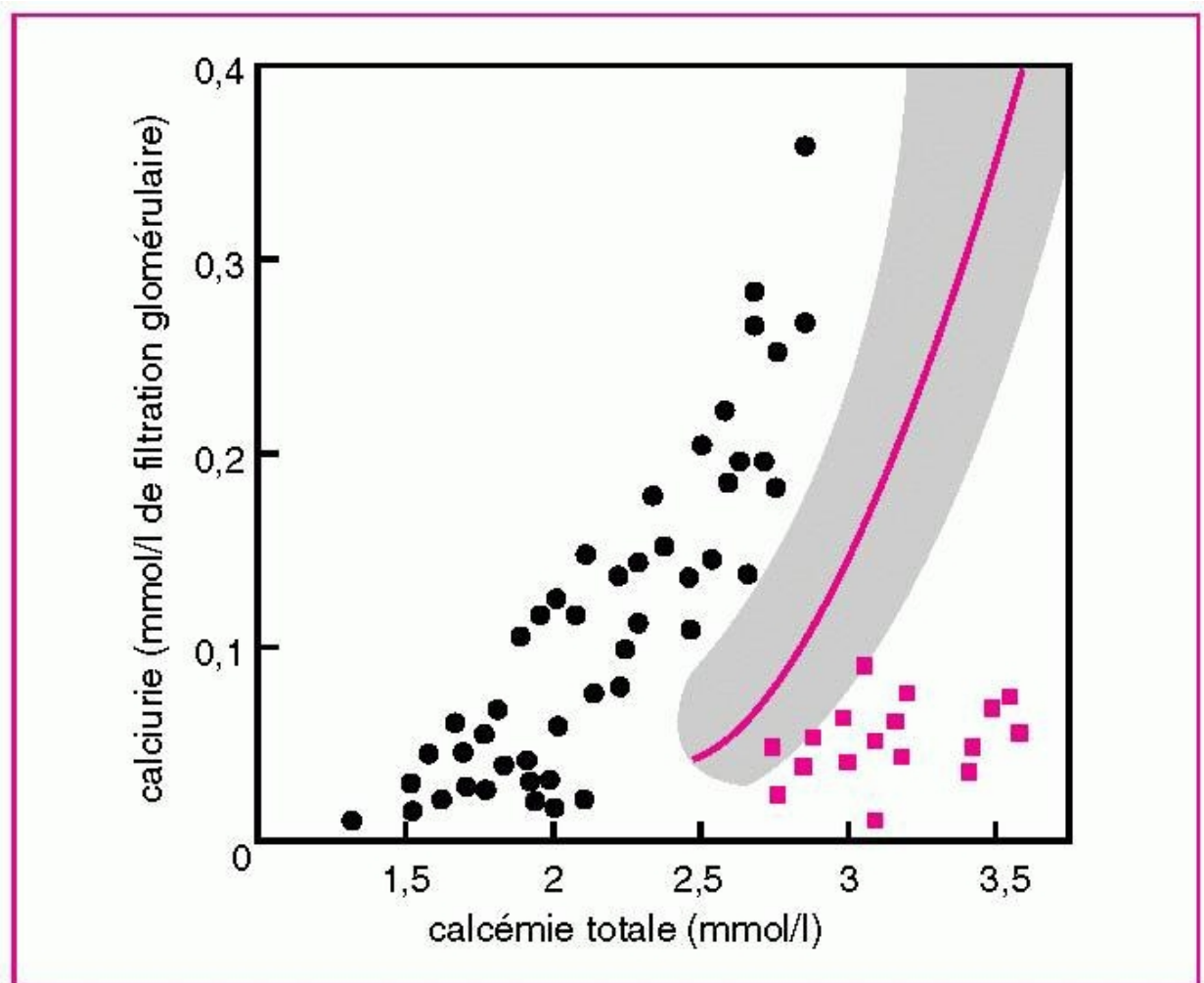


Figure 6.82 Relation entre la calciurie par litre de filtrat glomérulaire (FG) et la calcémie totale chez des sujets normaux (zone grisée), des patients atteints d'hypoparathyroïdie (•) ou d'hyperparathyroïdie primitive (■).

Métabolite rénal de la vitamine D

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimule la réabsorption de calcium dans le tubule contourné distal, de concert avec la PTH. Le mécanisme probable est l'induction de la synthèse d'une protéine spécifique intracellulaire liant le calcium, la *calcium-binding protein* (CaBP) qui permet d'augmenter le transport de calcium à travers la cellule sans modification de la concentration de calcium cytosolique.

Calcitonine

La calcitonine augmente modérément la réabsorption tubulaire de calcium dans l'anse de Henle et le tube distal chez l'animal parathyroïdectomisé, mais son rôle physiologique n'est pas démontré.

Effet de l'état des volumes extracellulaires et du bilan de sodium

L'expansion des volumes extracellulaires diminue la réabsorption rénale du calcium filtré dans le tubule proximal, alors que la réduction des volumes extracellulaires l'augmente.

État acidobasique

L'acidose métabolique diminue la réabsorption rénale de calcium et l'alcalose métabolique l'augmente. Cet effet a lieu dans le tubule distal.

Diurétiques

Le furosémide inhibe la réabsorption paracellulaire de calcium sodium-dépendante dans la branche ascendante large de l'anse de Henle. Les thiazidiques et les diurétiques épargneurs de potassium stimulent au contraire la réabsorption transcellulaire de calcium dans le tube contourné distal en activant indirectement la conductance apicale au calcium.

Adaptation de l'individu normal aux variations d'apport alimentaire de calcium

Chez le sujet normal, la calcémie est maintenue relativement stable au cours du nycthémère, malgré les apports intermittents de calcium. Après 12 h de jeûne, l'absorption digestive est nulle alors que l'excrétion urinaire persiste, ce qui tend à diminuer le calcium plasmatique. La tendance à l'hypocalcémie stimule la sécrétion de parathormone qui augmente l'ostéolyse ostéocytaire et la réabsorption tubulaire rénale de calcium, ce qui maintient une calcémie normale. En période post-prandiale, l'augmentation des entrées alimentaires de calcium freine la sécrétion de parathormone, ce qui inhibe l'ostéolyse ostéocytaire et la réabsorption tubulaire pour éviter l'hypercalcémie.

Adaptation à une restriction prolongée des apports de calcium

Une restriction majeure des apports alimentaires de calcium (5 mmol/24 h) supprime l'absorption nette intestinale de calcium. La tendance à l'hypocalcémie stimule la sécrétion de parathormone qui, par son action sur la stimulation de l'ostéolyse ostéocytaire et de la réabsorption tubulaire rénale, empêche la chute de la calcémie.

Il est important de remarquer qu'une carence d'apport en calcium ne s'accompagne pas d'hypocalcémie du fait de la libération de calcium de l'os sous l'influence de la PTH, mais cette régulation se fait au détriment du calcium osseux.

Adaptation à une augmentation prolongée des apports de calcium

Dans un premier temps, la tendance à l'hypercalcémie freine la sécrétion de parathormone, ce qui est responsable d'un dépôt net de calcium sur l'os et d'une diminution de la réabsorption rénale de calcium. Ces deux facteurs limitent l'augmentation de la calcémie. Ensuite, la production rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est inhibée, ce qui limite l'augmentation de l'absorption intestinale de calcium. À l'état stable, la calcémie reste à la limite supérieure de la normale, les sécrétions de PTH et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sont diminuées.

Situations pathologiques

Les variations de la concentration plasmatique de calcium dépendent d'une part des entrées d'origine digestive ou osseuse dans le plasma, d'autre part du débit de filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire de calcium par le

néphron.

Une analyse théorique des déterminants de la calcémie peut être faite sur la figure 6.83 . Une diminution des entrées nettes digestives de calcium dans le plasma devrait être suivie d'une diminution de la concentration plasmatique de calcium avec une calciurie diminuée (Fig. 6.83B). La réponse rénale est appropriée à l'hypocalcémie. Cependant, l'hypocalcémie stimule la sécrétion de PTH, qui libère du calcium de l'os et rétablit la calcémie (Fig. 6.83A).

Dans le cas d'une diminution de la réabsorption tubulaire rénale de calcium, une augmentation immédiate de l'excrétion urinaire de calcium, sans variation de la calcémie, est observée puis, au fur et à mesure que la calcémie et le débit de calcium filtré diminuent, la calciurie retourne progressivement vers sa valeur initiale (Fig. 6.83C). Le maintien de la calciurie est inapproprié à l'hypocalcémie et met en évidence la perte rénale de calcium. Cependant, l'hypocalcémie stimule la sécrétion de PTH et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ce qui libère du calcium osseux et augmente l'absorption digestive de calcium, avec retour de la calcémie à une valeur normale au prix d'une hypercalciurie.

Des raisonnements analogues peuvent être appliqués dans le cas d'une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de calcium (Fig. 6.83E) ou d'une augmentation de l'absorption digestive de calcium (Fig. 6.83D).

En fait, les situations physiopathologiques observées sont souvent plus complexes, car toutes les fois que la sécrétion de PTH est modulable, cette dernière s'adapte pour limiter les variations de calcémie (voir paragraphe suivant).

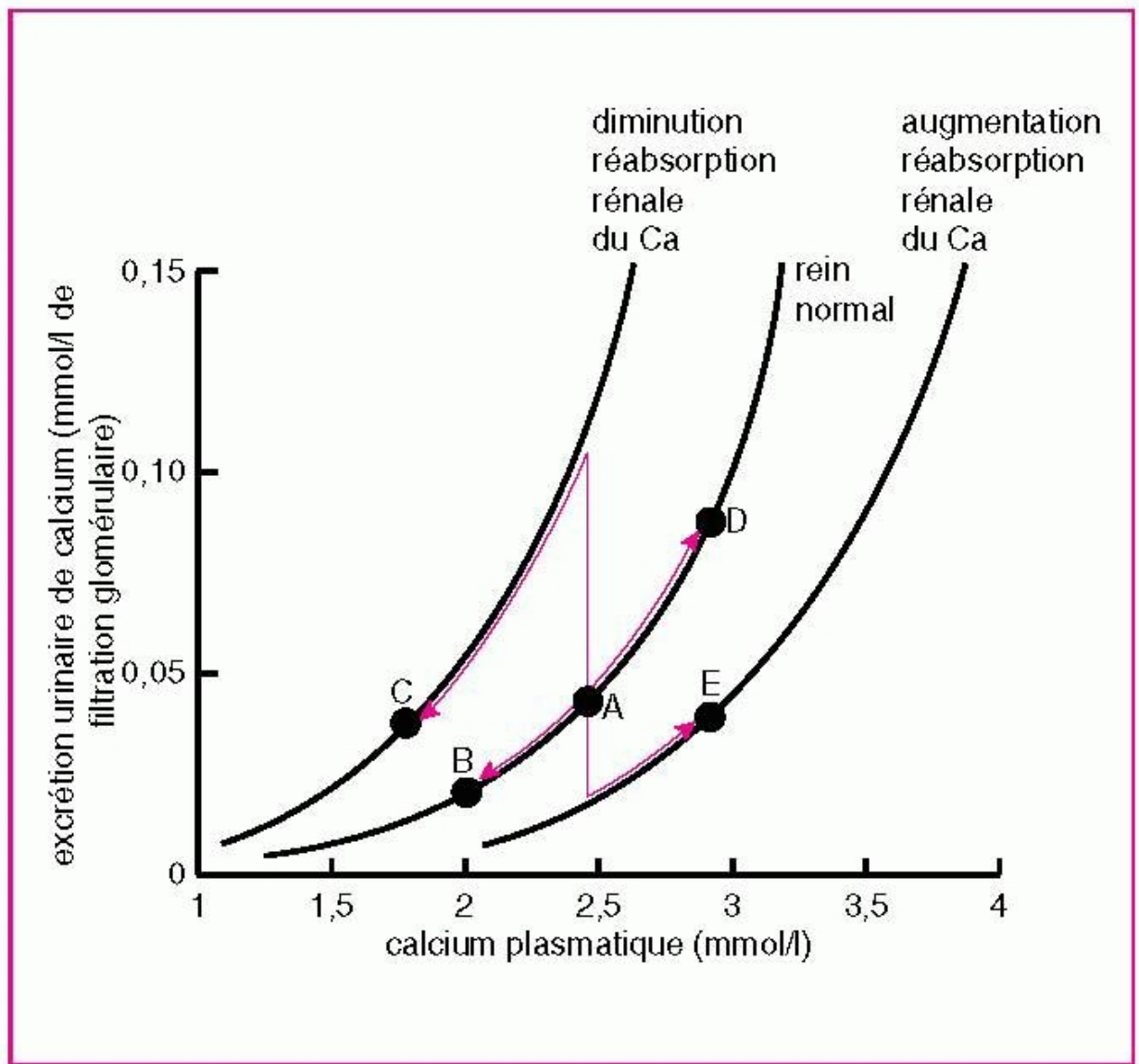


Figure 6.83 Déterminants de la concentration plasmatique de calcium. A. sujet normal; B. diminution des entrées; C. diminution de la réabsorption rénale de calcium; D. augmentation des entrées de calcium; E. augmentation de la réabsorption rénale de calcium. Courbes noires: état stable; courbes vertes: états transitoires.

Hypocalcémie

En situation aiguë, une hypocalcémie ionisée peut être observée dans l'alcalose respiratoire aiguë. En effet, l'élévation du pH sanguin augmente la quantité de calcium qui va se fixer sur l'albumine et la calcémie ionisée baisse donc, la calcémie totale restant normale. Ce mécanisme explique probablement les malaises étiquetés tétanie normocalcémique chez les sujets sains à l'occasion d'un stress.

En situation chronique, on a vu que l'hypocalcémie pouvait théoriquement apparaître en cas de diminution des entrées de calcium dans le plasma, par exemple réduction de l'absorption digestive de calcium, perte primitive rénale de calcium (Fig. 6.83). En fait, la tendance à l'hypocalcémie qui résulte de ces

anomalies va stimuler la sécrétion de PTH qui, en augmentant la libération du calcium osseux, va maintenir la calcémie dans les limites de la normale. Dans le cas d'une diminution de la réabsorption tubulaire rénale de calcium (administration de furosémide qui inhibe la réabsorption de calcium dans l'anse de Henle), on devrait observer, après une hypercalciurie transitoire, une diminution de la calcémie, et donc de la charge filtrée de calcium, jusqu'au retour à la valeur initiale de la calciurie. Cependant, l'hypocalcémie chronique stimule la parathormone qui va augmenter directement la libération de calcium osseux et indirectement l'absorption intestinale de calcium en stimulant la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La calcémie va ainsi retourner vers une valeur proche de la normale, au prix d'une hypercalciurie. Une hypocalcémie vraie ne peut donc apparaître que lorsqu'il existe une diminution de la sécrétion de PTH (hypoparathyroïdie primitive ou secondaire) ou une résistance des organes cibles (os et rein) de la PTH (pseudohypoparathyroïdie). Cette dernière peut être primitive ou secondaire par exemple à une carence absolue en vitamine D, car la PTH ne peut libérer du calcium osseux qu'en présence d'une quantité minimale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ circulant.

Hypercalcémie

En situation chronique, une hypercalcémie peut apparaître théoriquement en cas d'augmentation des entrées digestives de calcium, ou d'une diminution de la capacité rénale d'excrétion (Fig. 6.83). Pourtant, chacune de ces perturbations, quand elle est isolée, ne s'accompagne pas d'hypercalcémie du fait de l'inhibition de la sécrétion de PTH. Par exemple, dans le cas d'une augmentation primitive de la réabsorption tubulaire rénale de calcium (administration de thiazide qui augmente la réabsorption de calcium dans le tubule contourné distal), l'effet immédiat est une réduction de la calciurie, puis retour de la calciurie à la normale au prix d'une hypercalcémie. Cependant, l'inhibition résultante de la sécrétion de PTH va entraîner un dépôt net de calcium sur l'os et une inhibition de la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, qui diminue l'absorption intestinale de calcium. Le résultat est un retour de la calcémie à une valeur proche de la normale avec hypocalciurie. En revanche, une association de ces perturbations, augmentation des entrées de calcium dans l'organisme et diminution de la capacité d'excrétion rénale, conduit à l'hypercalcémie. Par exemple, une hyperparathyroïdie primitive entraîne une hypercalcémie en raison de l'augmentation associée de la réabsorption rénale de calcium, de la libération du calcium osseux, de l'absorption digestive de calcium liée à la stimulation de la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ par la PTH. Un autre exemple est l'hypercalcémie non liée à la PTH dans le cas d'une intoxication par la vitamine D avec à la fois augmentation de l'absorption digestive de calcium et diminution du débit de filtration glomérulaire liée à la toxicité rénale de l'excès de vitamine D. Dans ce cas, la sécrétion de PTH est inhibée.

La quantité de calcium extracellulaire n'est que le millième de celle de l'os. Néanmoins, seule la calcémie ionisée est régulée ($1,2 \text{ mmol/l}$ ou $2,4 \text{ mEq/l}$). Les entrées sont alimentaires et les sorties essentiellement rénales. L'absorption digestive se fait dans l'intestin grêle et résulte de trois types possibles de transport: absorption active; contrôlée par le dérivé rénal actif de vitamine D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]; sécrétion passive, si la concentration luminale intestinale est

élevée. La parathormone, en stimulant la synthèse de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, module aussi l'absorption digestive du calcium.

L'os est le siège de mouvements calciques modulés par trois hormones: la parathormone, qui augmente la résorption osseuse par activation indirecte de la fonction des ostéoclastes; la calcitonine, qui au contraire inhibe directement cette résorption; et enfin la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, qui participe à la formation osseuse en stimulant les ostéoblastes et en augmentant l'absorption intestinale du calcium nécessaire à la minéralisation.

Les néphrons réabsorbent la presque totalité (98%) du calcium filtré. La parathormone augmente la réabsorption dans l'anse de Henle et la partie distale du tubule.

Une tendance à l'hypocalcémie, par réduction des apports, est compensée par les effets de la parathormone sécrétée, alors que la tendance à l'hypercalcémie, par augmentation des apports, est corrigée par la réduction de la sécrétion de parathormone. Une carence prolongée en calcium stimule aussi la sécrétion d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ qui, en l'absence d'apport calcique, entraîne une lyse osseuse permettant le maintien de la calcémie. Un apport excessif prolongé a des effets inverses sur les sécrétions de parathormone et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Retour au début

BILAN DE MAGNÉSIUM ET RÉGULATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE MAGNÉSIUM

Sur les 1 000 mmol environ de magnésium (14 mmol/kg de poids corporel) contenus dans l'organisme d'un adulte sain, 65% sont contenus dans le squelette et sont peu échangeables. Environ 34% sont situés dans le compartiment cellulaire à une concentration relativement élevée (15 mmol/l). Une très faible quantité, 1%, est située dans le compartiment extracellulaire avec une concentration plasmatique faible, entre 0,70 et 1 mmol/l (Fig. 6.84). Environ 60% du magnésium plasmatique est sous forme ionisée, 10% sous forme complexée (70% du magnésium est ultrafiltrable), et 30% lié aux protéines.

Absorption digestive de magnésium

Le magnésium, constituant important des végétaux et des cellules animales, est largement répandu dans l'alimentation. L'apport de magnésium est en moyenne de 10 mmol/24 h (5 à 20). L'absorption intestinale du magnésium ingéré n'est pas complète. Il existe un flux d'absorption intestinale d'environ 4 mmol/24 h, et un flux de sécrétion digestive d'environ 1 mmol/24 h, ce qui correspond à un flux net d'absorption de 3 mmol/24 h. Il existe une relation linéaire entre le flux net d'absorption digestive de magnésium et les apports alimentaires (Fig. 6.85). Cela indique clairement l'absence de contrôle efficace de l'absorption intestinale, contrairement à ce qui existe pour l'absorption digestive du calcium qui est contrôlée par la concentration circulante de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Une situation pouvant diminuer l'absorption digestive de magnésium est la malabsorption des graisses. En effet, dans ce cas, la

formation de savons de magnésium avec les acides gras non absorbés dans la lumière intestinale, empêche son absorption. Une autre situation de réduction de l'absorption digestive de magnésium est la diarrhée hydroélectrolytique où la sécrétion digestive de magnésium devient directement débit - dépendante et peut entraîner une perte digestive de magnésium de 15 mmol/l d'eau fécale.

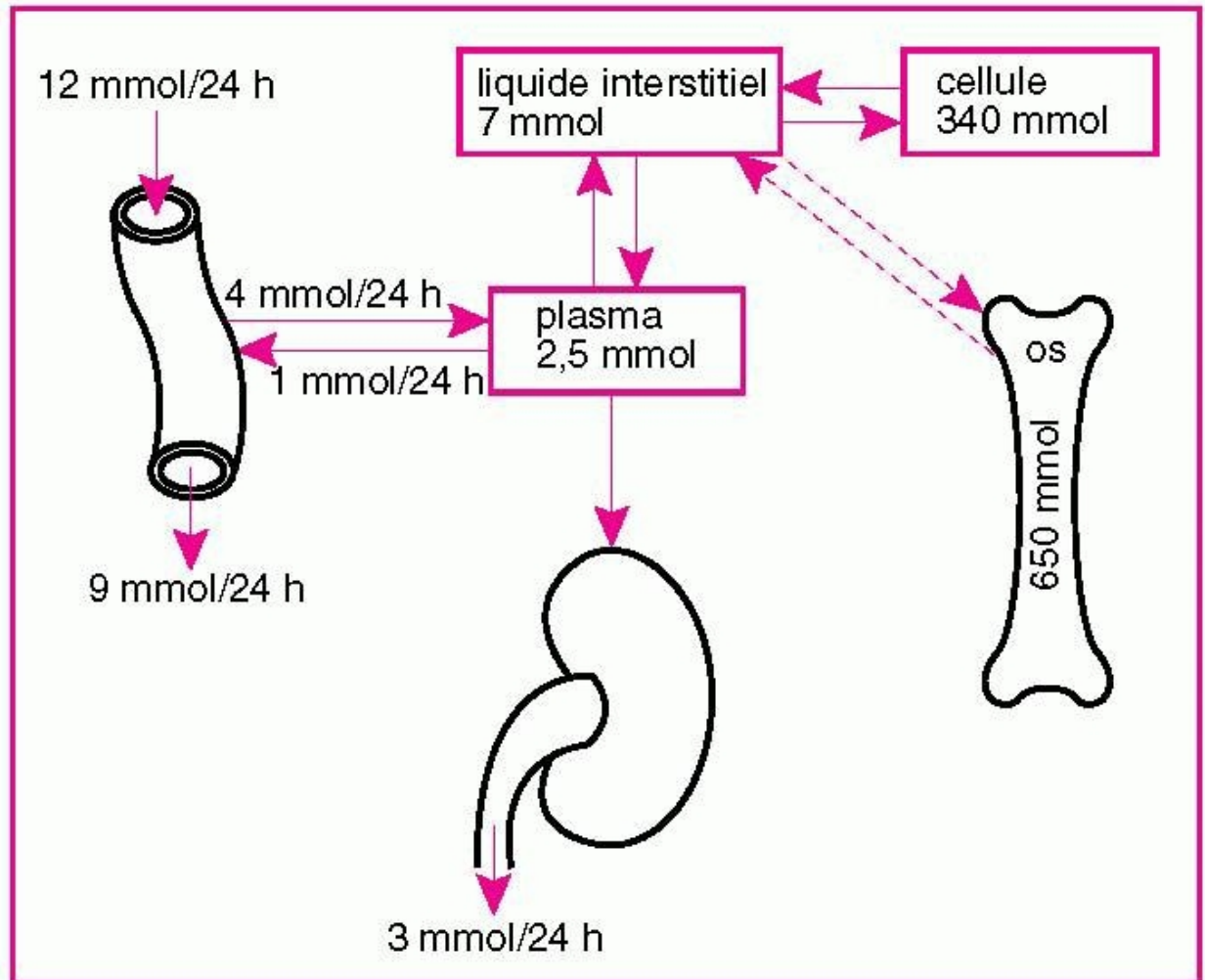


Figure 6.84 Répartition du magnésium dans l'organisme, flux externes et internes de magnésium chez un homme adulte pesant 70 kg.

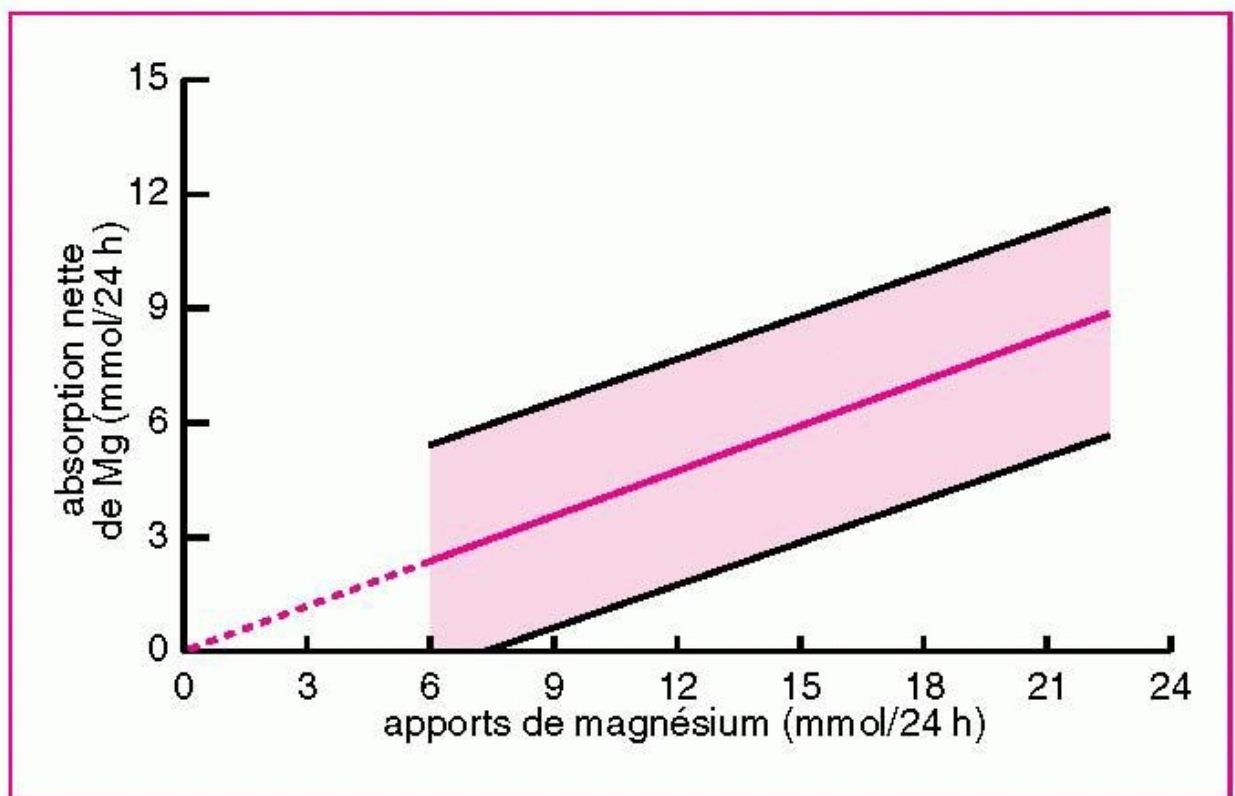


Figure 6.85 Relation entre l'absorption nette intestinale de magnésium et les apports alimentaires chez des sujets normaux.

Comportement rénal du magnésium

C'est le rein qui assure le bilan nul de magnésium en adaptant l'excrétion urinaire à l'absorption nette digestive. Habituellement, sur les 100 mmol/24 h de magnésium filtrées, environ 3 mmol sont excrétées, correspondant à une réabsorption tubulaire rénale de 97%, réabsorption principalement située dans la *branche ascendante large de l'anse* de Henle et influencée par plusieurs facteurs. En effet, 20% du magnésium filtré est réabsorbé dans le tubule proximal, 70% dans l'anse de Henle, le reste dans le tubule distal et le canal collecteur.

Concentration plasmatique de magnésium

Chez l'homme recevant une perfusion intraveineuse de magnésium, la relation entre l'excrétion urinaire et la magnésémie totale et ultrafiltrable (70% du magnésium total) est montrée sur la figure 6.86 . Au-dessus d'une certaine valeur de magnésémie ultrafiltrable, 0,40 mmol/l, le magnésium apparaît dans l'urine et la pente de la relation entre magnésurie et magnésémie ultrafiltrable devient rapidement égale à 1 (relation 2), ce qui signifie que toute augmentation de la charge filtrée de magnésium est excrétée dans l'urine. Le comportement rénal du magnésium est donc caractérisé par l'existence d'une *réabsorption tubulaire maximale de magnésium* (T_{mMg}/DFG). Cette capacité limitée du tubule rénal à réabsorber le magnésium filtré est expliquée par l'association de deux mécanismes opposés. Lors de la perfusion intraveineuse de magnésium, d'une part la réabsorption de magnésium dans le tubule

proximal augmente à peu près proportionnellement à la charge filtrée, d'autre part la réabsorption de magnésium dans l'anse de Henle diminue progressivement du fait de l'hypermagnésémie qui inhibe la réabsorption de magnésium dans la branche large ascendante de l'anse. La bissectrice (relation 1) de la figure correspond au magnésium filtré. La distance verticale entre les deux relations linéaires représente le T_mMg/DFG qui est égal à 0,58 mmol/l de filtrat glomérulaire chez l'homme. L'extrapolation linéaire de la relation 2 coupe l'axe des abscisses à une valeur correspondant au seuil théorique d'excrétion rénale du magnésium. Cette valeur correspond à une magnésémie ultrafiltrable de 0,58 mmol/l (valeur égale au T_mMg/DFG), et à une magnésémie totale de 0,82 mmol/l. En revanche, le seuil réel d'excrétion rénale du magnésium, c'est-à-dire la magnésémie en dessous de laquelle il n'y a plus d'excrétion urinaire de magnésium, est un peu plus bas, autour de 0,40 mmol/l de Mg ultrafiltrable, soit 0,57 mmol/l de Mg total.

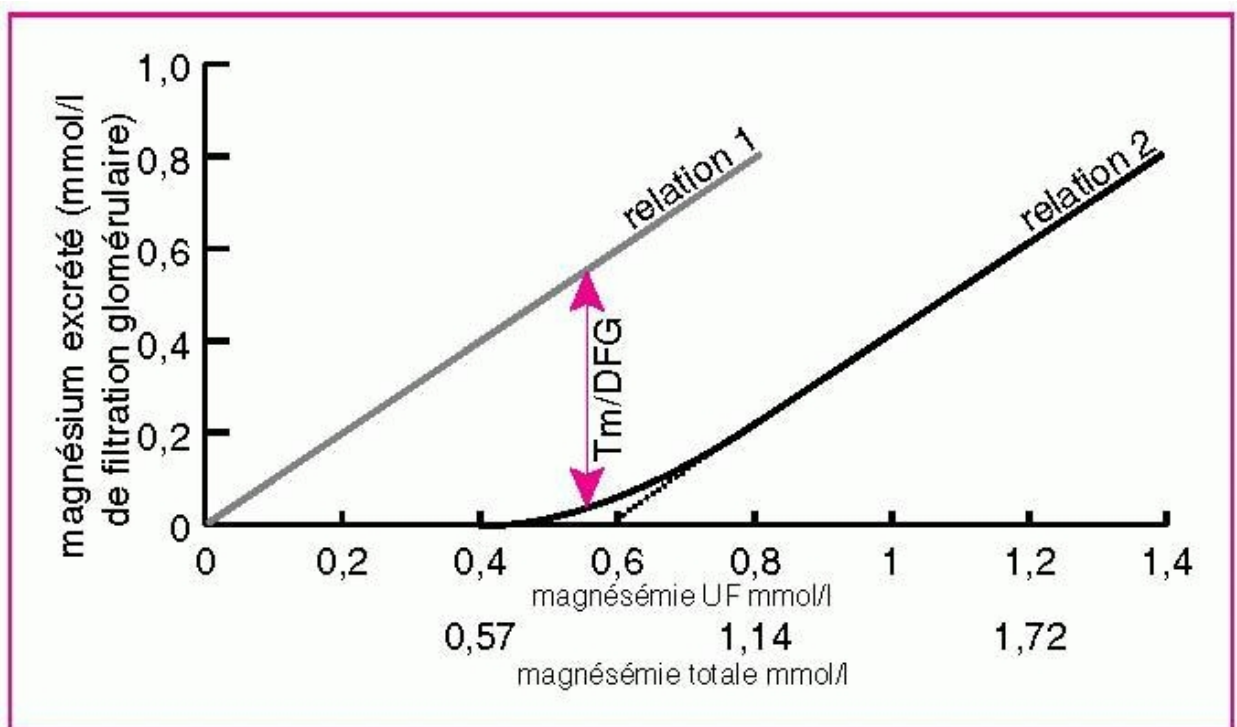


Figure 6.86 Relations entre l'excrétion urinaire de magnésium et la magnésémie totale et ultrafiltrable (UF) chez des sujets normaux.

Calcémie

L'hypercalcémie aiguë obtenue par la perfusion intraveineuse de calcium augmente l'excrétion urinaire de magnésium en diminuant sa réabsorption par la branche ascendante large de l'anse de Henle. L'hypocalcémie semble avoir un effet inverse.

Parathormone et autres hormones

En situation aiguë, l'administration de PTH diminue l'excrétion urinaire de magnésium en stimulant sa réabsorption dans la branche ascendante large de l'anse de Henle. Cependant, l'administration chronique de PTH, ou en

pathologie l'hyperparathyroïdie primitive, n'entraîne pas d'hypermagnésémie, probablement en raison de l'effet opposé de l'hypercalcémie associée qui inhibe au contraire la réabsorption tubulaire rénale de magnésium dans l'anse de Henle. Ces effets opposés expliquent probablement que chez le sujet ayant une hyperparathyroïdie primitive chronique, la relation entre l'excrétion urinaire de magnésium par litre de FG et la magnésémie ultrafiltrable n'est pas différente de la relation du sujet normal.

Les autres hormones peptidiques, calcitonine, glucagon, hormone antidiurétique, qui ont des récepteurs dans l'anse de Henle, stimulent la réabsorption de magnésium à ce niveau, mais leur rôle physiologique n'est pas clairement défini.

État acidobasique

L'alcalose métabolique aiguë stimule et l'acidose métabolique inhibe la réabsorption de magnésium dans la branche ascendante large de l'anse de Henle.

Adaptation du sujet normal aux variations d'apport de magnésium

Le sujet normal est très bien protégé contre les augmentations d'apports de magnésium du fait de l'existence du TmMg FG, qui permet d'excréter efficacement l'excès de magnésium filtré.

L'organisme est aussi assez bien protégé contre la restriction d'apport de magnésium. Lorsque les apports de magnésium sont sélectivement réduits chez l'homme à moins d'une mmole par 24 heures, l'excrétion urinaire diminue en quelques jours pour devenir inférieure à 1 mmol/24 heures (Fig. 6.87). La magnésémie est relativement stable pendant cette période, ne diminuant que de 0,05 à 0,1 mmol/l. La magnésémie n'est pas maintenue par une sortie nette de magnésium de l'os ou des tissus mais par une stimulation de la réabsorption tubulaire rénale de magnésium, puisque la magnésurie est quasi-nulle, alors que la charge filtrée varie à peine. Ainsi une magnésémie normale n'élimine pas une carence modérée en magnésium. Cependant, lorsque la restriction est prolongée sur plusieurs semaines, la magnésémie diminue de manière progressive et peut devenir inférieure à 0,3 mmol/l, probablement du fait d'une sécrétion nette digestive.

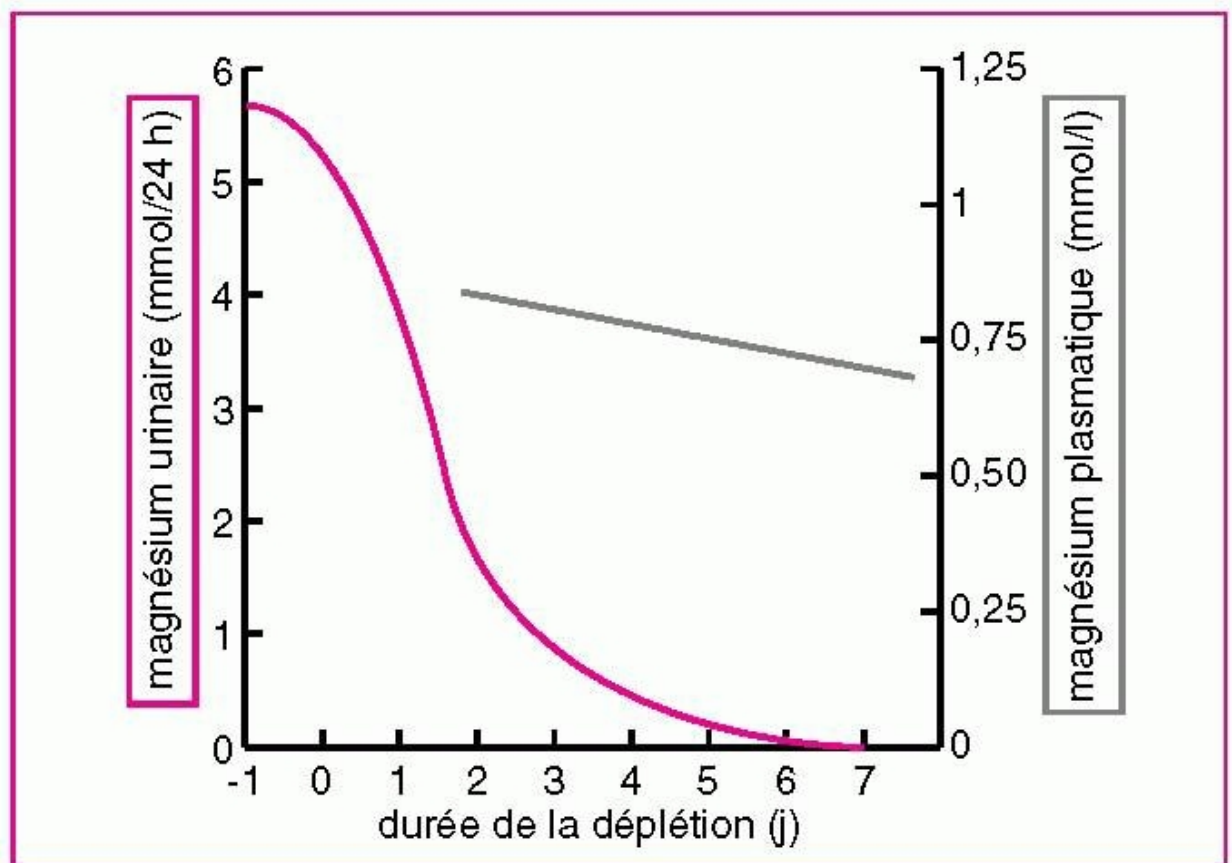


Figure 6.87 Valeurs moyennes d'excrétion urinaire de magnésium (trait plein) et de magnésium plasmatique (pointillés) dans les jours suivant une alimentation dépourvue de magnésium chez des sujets normaux.

Situations pathologiques

Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie, définie par une valeur de magnésium plasmatique total inférieure à 0,7 mmol/l, peut être due soit à des pertes digestives, soit à des pertes rénales de magnésium.

Pertes digestives. Ces pertes digestives de magnésium impliquent deux mécanismes: la formation de savons de magnésium avec les acides gras non absorbés dans la lumière intestinale en cas de malabsorption des graisses (stéatorrhée), ou une perte d'eau importante au cours d'une diarrhée où la concentration de magnésium dans le liquide fécal peut atteindre 15 mmol/l. Ainsi, les hypomagnésémies sont observées dans les différents syndromes de malabsorption intestinale des graisses et dans les diarrhées hydroélectrolytiques. Dans ces situations, la réponse rénale est appropriée et la magnésurie est effondrée, inférieure à 1 mmol/l.

Pertes rénales de magnésium. Les pertes rénales de magnésium sont moins fréquentes et peuvent être observées dans quelques tubulopathies familiales ou lors de prises de médicaments comme le cisplatine. Dans tous les cas, la perte rénale est démontrée par la persistance d'une magnésurie inappropriée, toujours supérieure à 1 mmol/l ou par 24 h.

Hypermagnésémie

On a vu que la capacité d'excrétion rénale du magnésium est très importante. L'apparition d'une hypermagnésémie nécessite donc à la fois une augmentation des entrées de magnésium dans l'organisme et une diminution de la capacité d'excrétion rénale du magnésium. Une situation dans laquelle on peut observer une hypermagnésémie est l'insuffisance rénale avancée (réduction néphronique), en particulier chez un sujet recevant des apports de magnésium importants, situation représentée par la prescription d'antacides contenant des sels de magnésium, prescription ayant pour but de complexer les phosphates dans l'intestin et de lutter contre l'hyperphosphatémie de l'insuffisance rénale avancée.

Retour au début

BILAN DE PHOSPHATE INORGANIQUE ET RÉGULATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE PHOSPHATE

Répartition du phosphate dans l'organisme et bilan de phosphate

Chez un homme adulte de 70 kg, il y a environ 700 g de phosphore ou 23 000 mmol de phosphate (PO_4^{2-}) contenus pour 90% (630 g ou 20 000 mmol) dans le squelette, sous forme de cristaux d'hydroxy-apatite et pour 9% (63 g ou 2 000 mmol) dans les cellules des tissus mous, où la concentration de phosphate est de l'ordre de 80 mmol/l d'eau cellulaire. Dans les cellules, 75 mmol/l environ sont sous forme de phosphate organique et 5 mmol/l sous forme de phosphate inorganique. 1% seulement est présent dans les volumes extracellulaires (Fig. 6.88).

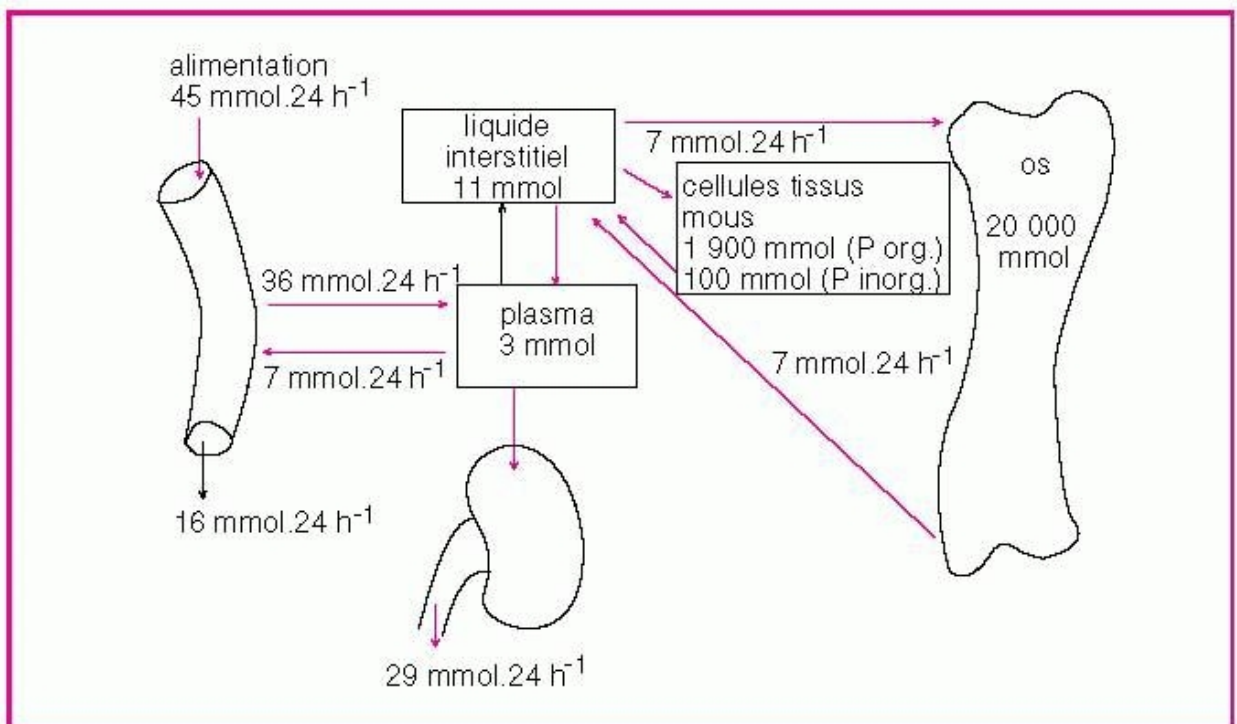


Figure 6.88 Répartition du phosphate dans l'organisme et flux internes et

externes chez un homme adulte pesant 70 kg.

Variable régulée: concentration plasmatique de phosphate inorganique

Dans le plasma, le phosphate circule sous deux formes, organique et inorganique. La concentration totale est de 3,9 mmol/l de plasma et la concentration des *phosphates inorganiques, variable régulée, avoisine 1 mmol/l* avec des variations importantes au cours de la journée, de 0,77 à 1,45 mmol/l. Celles-ci reflètent les transferts entre les compartiments extra- et intracellulaire, principalement influencés par les apports d'hydrate de carbone et la sécrétion d'insuline, qui stimule la formation intracellulaire de composés phosphorylés. À pH 7,4, les phosphates inorganiques existent sous deux formes dans un rapport $\text{HPO}_4^-/\text{H}_2\text{PO}_4$ de 4/1. Exprimée en mEq/l, la concentration de phosphate inorganique varie de 1,4 à 2,5.

Entrées alimentaires de phosphate

L'apport alimentaire de phosphate couvre largement les besoins et varie entre 800 et 2 000 mg/24 h. Le phosphate est largement répandu dans l'alimentation, principalement dans les laitages et les viandes (300 mg pour 100 g), le fromage (400 à 800 mg pour 100 g), les œufs (100 mg dans un œuf) et le chocolat (400 mg pour 100 g).

Chez le sujet normal, l'absorption nette intestinale de phosphate est d'environ 65%.

Sorties de phosphate de l'organisme

À l'état stationnaire, l'excrétion rénale de phosphate est égale à l'absorption nette intestinale car le transfert net de phosphate entre le liquide extracellulaire et l'os ou les cellules est nul sur une période de 24 h.

Absorption digestive de phosphate et ses déterminants

L'absorption nette intestinale de phosphate représente la différence entre le phosphate ingéré et le phosphate excrété dans les fèces. L'absorption digestive de phosphate est beaucoup moins bien régulée que celle du calcium, bien que l'aspect de la relation soit voisine de celle du calcium, avec une composante active saturable et une composante passive non saturable. La composante passive est cependant prédominante. Enfin, il existe un flux de sécrétion digestive retrouvé dans les fèces (phosphate endogène fécal). Il représente la partie du phosphate contenue dans les sécrétions digestives et qui n'a pas été réabsorbée par l'intestin.

Flux passif d'absorption intestinale du phosphate

Cette composante passive non saturable est prédominante lorsque les apports sont normaux ou augmentés. Elle explique la relation linéaire entre les apports et l'absorption intestinale (Fig. 6.89); elle dépend en effet de la concentration luminale moyenne de phosphate dans l'intestin.

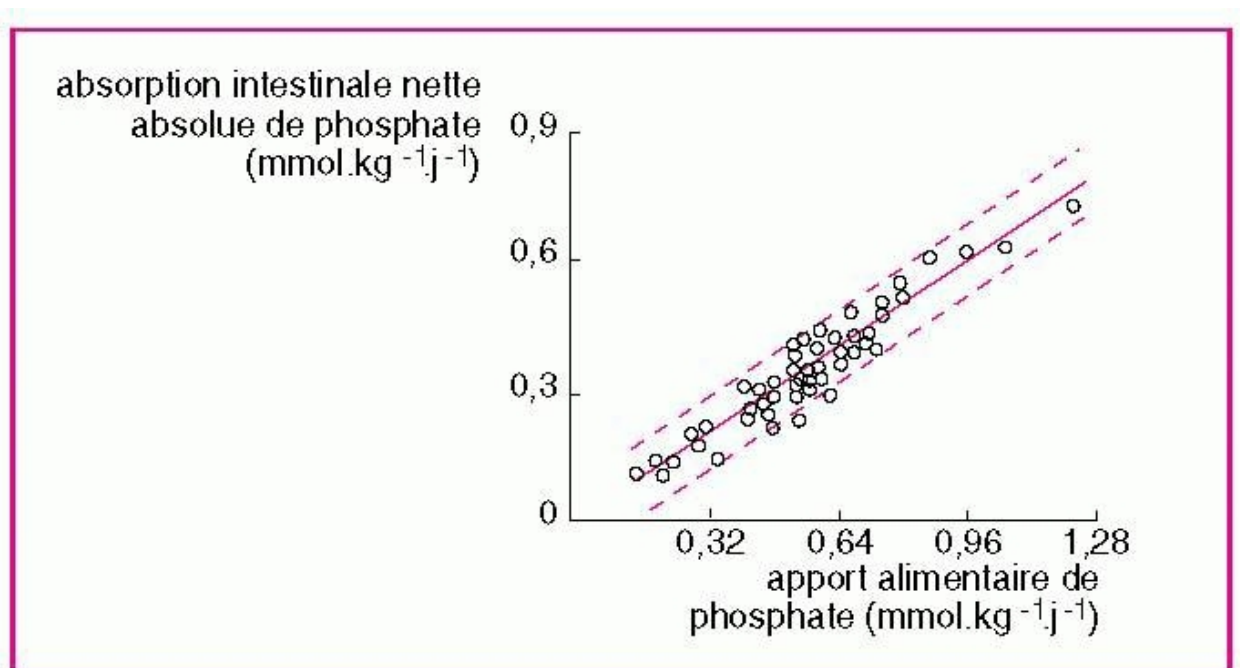


Figure 6.89 Relations entre l'absorption intestinale nette absolue de phosphate et l'apport alimentaire.

Flux actif d'absorption intestinale du phosphate

La composante active apparaît essentiellement lorsque l'on réduit les apports de phosphate. Elle dépend du métabolite rénal de la vitamine D, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. La production rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est stimulée par la diminution de la concentration de phosphate plasmatique. Ainsi, lorsque les apports diminuent, la tendance à l'hypophosphatémie stimule la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ce qui augmente l'absorption fractionnelle intestinale de phosphate.

Autres facteurs

Un apport alimentaire important de calcium (rapport $\text{Ca}/\text{Pi} > 4$ dans l'alimentation), diminue l'absorption intestinale de phosphate, en formant avec celui-ci des complexes peu absorbables. Enfin, l'administration de sels d'alumine inhibe de manière très importante l'absorption intestinale de phosphate par formation de complexes insolubles. L'apport de sels de calcium et de sels d'alumine est utilisé pour diminuer l'absorption intestinale de phosphate en cas d'hyperphosphatémie.

Transferts osseux et cellulaire du phosphate

Sur 24 h, il n'y a pas de mouvement net entre le phosphate extracellulaire et l'os ou les tissus mous. Cependant, lors du jeûne, il y a mobilisation des phosphates des cellules vers le plasma et, à un moindre degré, de l'os vers le plasma, mais ce mécanisme est peu important comparé au rôle de l'adaptation de la réabsorption tubulaire rénale de phosphate.

Transport tubulaire rénal du phosphate et ses déterminants

20% du phosphate plasmatique est lié aux protéines mais, du fait de l'équilibre

de Donnan, on peut considérer que la concentration du phosphate inorganique est identique dans le filtrat glomérulaire et l'eau plasmatique. Le débit de phosphate filtré est donc le produit de la concentration plasmatique par le débit de filtration glomérulaire, soit 180 mmol/24 h. Environ 80 à 90% du phosphate filtré sont réabsorbés dans le tubule proximal, via un cotransporteur Na-phosphate situé dans la membrane apicale, Na-Pi de type II. Il n'y a pas de réabsorption dans l'anse de Henle ni dans les parties distales du néphron, ce qui fait que 10 à 20% du phosphate filtré sont éliminés dans les urines lors d'un apport habituel de phosphate.

La réabsorption tubulaire de phosphate est caractérisée par l'existence d'une *réabsorption maximale* ou Tm du phosphate (TmPi). La figure 6.90 montre les relations entre les débits massiques de phosphate filtré (1) ou excrété (2) et la concentration plasmatique de phosphate chez des sujets normaux à jeun puis recevant une perfusion intraveineuse de phosphate. La relation linéaire passant par l'origine représente le débit massique de phosphate filtré et sa pente est égale au débit de filtration glomérulaire. La distance verticale entre les deux relations est proportionnelle au débit massique de phosphate réabsorbé. Lorsque la concentration plasmatique de phosphate augmente, la réabsorption augmente puis atteint rapidement une valeur maximale ou TmPi. L'extrapolation linéaire de la relation exprimant l'excrétion urinaire des phosphates en fonction de la concentration plasmatique coupe l'axe des abscisses à une valeur de concentration plasmatique correspondant au *seuil théorique d'excrétion du phosphate* (1 mmol/l), seuil qui est voisin de la phosphatémie d'un sujet à jeun. Cette valeur est égale au rapport entre le TmPi et le débit de filtration glomérulaire ou TmPi/DFG. Les valeurs de TmPi varient d'un individu à l'autre, ainsi que les valeurs du débit de filtration glomérulaire, mais la valeur du TmPi est corrélée au débit de filtration glomérulaire de sorte que le rapport TmPi/DFG reflète au mieux la capacité de réabsorption tubulaire rénale de phosphate. Cet index mesure la capacité de réabsorption tubulaire maximale du phosphate, indépendamment de variables telles que la phosphatémie et le débit de filtration. Il faut remarquer que la concentration plasmatique de phosphate à jeun est très proche de la valeur correspondant au TmPi/DFG. Cela montre clairement que le TmPi/DFG est un facteur majeur de régulation de la phosphatémie.

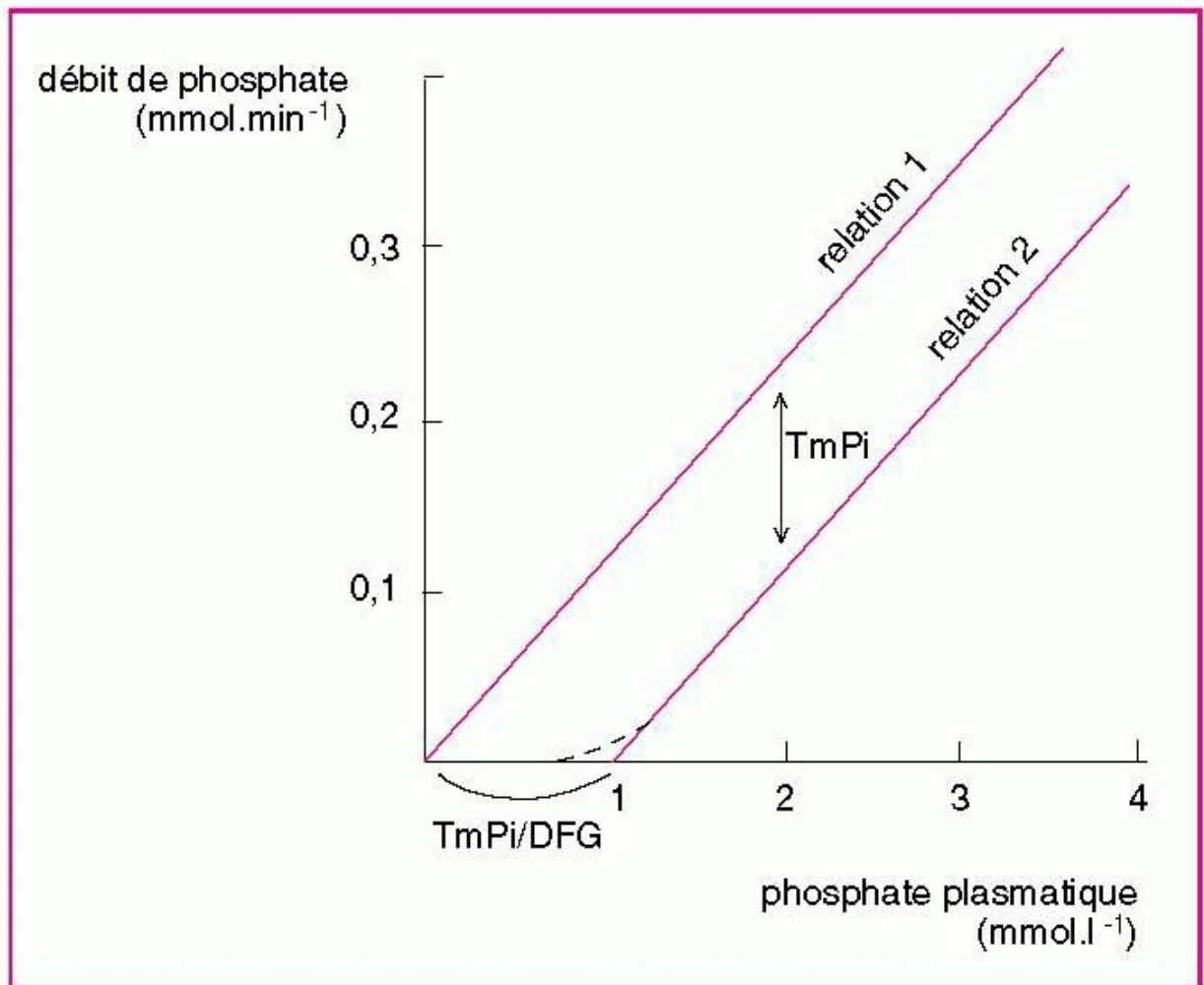


Figure 6.90 Relations entre les débits de phosphate filtrés (1) et excrétés (2), et la concentration plasmatique de phosphate.

Les déterminants principaux de la réabsorption tubulaire rénale du phosphate sont les suivants:

Parathormone

L'administration aiguë de parathormone entraîne immédiatement une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate sans modification de la charge filtrée; la parathormone *inhibe donc la réabsorption tubulaire de phosphate*. L'administration chronique de parathormone va diminuer la phosphatémie jusqu'à ce que la charge filtrée soit suffisamment basse pour que la phosphaturie redevienne normale, c'est-à-dire égale à l'absorption intestinale qui n'a pas varié. Dans cette situation, seule la mesure de T_{mPi}/DFG permet de montrer que la réabsorption tubulaire de phosphate a diminué. La PTH a des récepteurs dans le néphron proximal et l'effet sur la réabsorption tubulaire de phosphate dépend de la production d'AMP cyclique intracellulaire. Quantitativement, l'effet relève essentiellement de l'inhibition dans le tubule proximal.

Apports alimentaires de phosphate

C'est l'élément essentiel du contrôle de la réabsorption tubulaire rénale de phosphate. Une restriction alimentaire de phosphate s'accompagne en quelques heures d'une *disparition du phosphate de l'urine*, alors que la phosphatémie et la charge filtrée ont à peine diminué. Cette adaptation se caractérise par une augmentation du TmPi/DFG de phosphate, effet qui est obtenu aussi bien chez l'animal normal qu'après parathyroïdectomie, et est donc indépendant de la parathormone. De plus, l'administration de parathormone n'a alors aucun effet sur la réabsorption tubulaire de phosphate. Inversement, une augmentation des apports entraîne une augmentation rapide de l'excrétion urinaire. Le mécanisme cellulaire de cette adaptation efficace et rapide de la réabsorption tubulaire proximale de phosphate en cas de variation d'apports alimentaires est une adaptation du trafic intracellulaire du cotransporteur Na-Pi de type II. En cas de réduction des apports, on observe une insertion en quelques heures de Na-Pi II cytosolique dans la membrane apicale (exocytose) et inversement en cas d'augmentation des apports. Ce phénomène est suivi en quelques jours d'une augmentation de la synthèse de la protéine Na-Pi II. Le facteur responsable de cette régulation remarquable est inconnu.

Autres facteurs hormonaux

L'administration de calcitonine à dose pharmacologique diminue de manière aiguë et très transitoire la réabsorption tubulaire de phosphate.

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ n'a pas d'effet significatif sur la réabsorption tubulaire de phosphate chez le sujet normal. Chez l'animal parathyroïdectomisé ou chez le patient hypoparathyroïdien, chez lesquels il existe une diminution de la concentration de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et une hyperphosphatémie, l'administration chronique à dose physiologique de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ normalise la phosphatémie ainsi que le TmPi/DFG. La signification physiologique de cet effet n'est pas connu.

L'administration d'hormone de croissance augmente le TmPi/DFG. Ceci explique probablement l'hyperphosphatémie des enfants.

Réponses du sujet normal aux variations d'apport de phosphate

Restriction des apports

Le phosphate étant largement répandu dans l'alimentation, la restriction sélective en phosphate est exceptionnelle. Elle a pu être réalisée chez des sujets sains volontaires. Dans cette situation, l'excrétion urinaire s'ajuste rapidement aux entrées pour devenir quasiment nulle en 24 heures, mais il persiste une perte endogène digestive modérée liée aux sécrétions digestives qui ne sont qu'en partie réabsorbées. Ainsi, un bilan modérément négatif de 5 à 7 mmol est réalisé en une semaine. La phosphatémie reste constante chez l'homme et diminue modérément chez la femme. On a vu que le mécanisme d'adaptation rénale à la restriction des apports n'était pas dépendant de la sécrétion de parathormone.

Augmentation des apports de phosphate

L'excrétion urinaire de phosphate s'ajuste rapidement lorsque les apports augmentent. La valeur normale de Tm_{Pi}/DFG , proche de la phosphatémie normale à jeun, et la diminution adaptée du Tm_{Pi} expliquent l'ajustement rénal sans élévation significative de la phosphatémie.

Situations pathologiques

La phosphatémie est fonction des entrées alimentaires ou cellulaires et osseuses de phosphate dans le plasma, du débit de filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire de phosphate par le néphron.

Hypophosphatémie

En situation aiguë, une diminution de la concentration de phosphate plasmatique peut être observée lors de transferts de phosphate du liquide extracellulaire vers le liquide intracellulaire, puisque la phosphatémie est très basse vis-à-vis de la concentration de phosphate intracellulaire. Un exemple fréquent est celui du sujet très dénutri, qui reçoit une perfusion intraveineuse de glucose et d'acides aminés dans un but de renutrition. L'entrée de glucose et d'acides aminés dans les cellules sert à reconstituer les composés organiques phosphorés, ce qui s'accompagne d'une entrée nette importante de phosphate dans la cellule et donc d'une hypophosphorémie. Dans cette situation, la phosphaturie est nulle et adaptée.

En situation chronique, l'hypophosphatémie peut relever de pertes digestives ou de pertes rénales. Un exemple fréquent d'hypophosphatémie par pertes digestives est représenté par la prise en excès de chélateurs de phosphate. Ces médicaments, souvent utilisés comme antacides en quantité abusive, complexent non seulement le phosphate ingéré mais aussi le phosphate sécrété avec les sucs digestifs. Ainsi, la prise chronique et abusive de sels d'alumine est responsable d'une hypophosphatémie progressive accompagnée d'une phosphaturie quasi nulle, ce qui traduit une réponse appropriée. Les pertes rénales de phosphate sont représentées principalement par les syndromes d'hyperparathyroïdie et diverses tubulopathies atteignant le tubule proximal. Dans ces affections, on comprend qu'apparaisse progressivement une hypophosphatémie du fait de la diminution de la réabsorption tubulaire rénale de phosphate. À l'état stable, on observe une hypophosphatémie avec une phosphaturie conservée et donc inappropriée, traduisant la perte rénale de phosphate.

Hyperphosphatémie

En situation aiguë, une hyperphosphatémie peut être observée lors d'une sortie nette de phosphate des cellules, par exemple lors d'un écrasement musculaire. En situation chronique, une hyperphosphatémie nécessite toujours une diminution de la capacité d'excrétion rénale du phosphate. La rétention rénale de phosphate se voit essentiellement dans deux circonstances, la réduction néphronique et l'hypoparathyroïdie. Dans la réduction néphronique modérée, la phosphorémie est généralement maintenue dans les limites de la normale grâce à l'adaptation des néphrons sains restants. Il est probable que la diminution de la capacité de réabsorption des néphrons sains restants soit en

partie liée à l'hypersécrétion de parathormone. Lorsque la réduction néphronique devient majeure, la capacité d'excrétion rénale de phosphate diminue et l'hyperphosphatémie apparaît.

Dans l'hypoparathyroïdie, on comprend aisément que le défaut de sécrétion de parathormone soit responsable d'une élévation de la phosphorémie d'origine rénale.

Les phosphates sont quantitativement essentiellement intracellulaire et osseux, avec seulement 1% de la quantité totale de phosphate qui est extracellulaire. Néanmoins, à la différence du calcium, la concentration plasmatique est assez mal régulée, et peut varier entre 0,77 et 1,45 mmol/l. L'absorption digestive de phosphate n'est pas contrôlée, et dépend directement des entrées alimentaires. L'absorption intestinale est principalement passive en situation normale. En cas de carence en phosphate, l'absorption dépend de la présence du métabolite actif de la vitamine D. L'absorption de phosphate peut être limitée par la formation de complexes peu absorbables (excès de calcium, magnésium ou présence de sels d'alumine). Les sorties de phosphate sont rénales. Dix à vingt pour cent du débit de phosphate filtré ne sont pas réabsorbés par le tube proximal. La capacité de réabsorption du phosphate est limitée (T_m). Le seuil de réabsorption est voisin de la concentration plasmatique normale et la parathormone diminue le seuil de réabsorption de phosphate. Par un mécanisme inconnu, la restriction alimentaire en phosphate augmente la réabsorption tubulaire et annule les pertes rénales. La phosphatémie dépend du bilan de phosphate. Les perturbations de ce bilan sont liées soit à celles des entrées exogènes (carence ou excès de phosphate alimentaire) ou endogènes (variations, même faibles, des stocks intracellulaires), soit à celles des sorties rénales et aux mécanismes qui les contrôlent.

Retour au début

EXCRÉTION URINAIRE DES SUBSTANCES ORGANIQUES

Substrats organiques essentiels nécessaires aux grandes voies du métabolisme énergétique de l'organisme

Ce sont le glucose, pyruvate et lactate (voie des glucides), l'acéto-acétate et β -hydroxybutyrate (voie des lipides), les acides aminés et les anions organiques du cycle de Krebs (citrate, alpha-céto-glutarate, malate).

Ces substances sont réabsorbées normalement en grande partie par le rein avec des capacités de réabsorption supérieures aux débits filtrés chez le sujet normal. Le rein empêche ainsi la fuite de ces substances essentielles dans l'urine mais ne participe pas à la régulation de la concentration plasmatique de ces substances.

Glucose

La concentration de glucose plasmatique, chez le sujet normal, varie entre 3,9 et 5,7 mmol/l ou 0,7 et 1 g/l. Le débit filtré est le produit de la concentration plasmatique et du débit de filtration glomérulaire. Il est de l'ordre de 0,7 mmol/l ou 125 mg/min. *Il n'y a pas de glucose dans les urines*, ce qui signifie que la

totalité du glucose filtré est réabsorbée.

La réabsorption du glucose filtré a lieu dans le tubule proximal où le transport de glucose est couplé à l'entrée de sodium dans la cellule, par un cotransport Na^+ : glucose (voir chapitre « Physiologie du tubule rénal »).

La perfusion intraveineuse de glucose, à débit de filtration glomérulaire constant, entraîne une augmentation progressive du débit massique filtré. Les débits massiques excrétés et réabsorbés sont représentés en fonction de la concentration plasmatique sur la figure 6.91. Jusqu'à 14 mmol/l ou 2,5 g/l de glucose plasmatique, il n'apparaît pas de glucose dans les urines. Au-dessus de cette valeur, définie comme le *seuil rénal du glucose*, un débit massique croissant de glucose est excrété. Le débit réabsorbé croît avec la glycémie jusqu'à une concentration de 22 mmol/l ou 4 g/l. Au-delà, le débit réabsorbé est fixe, de l'ordre de 2 mmol/l ou 375 mg/min et définit le *transport maximal du glucose* (T_{mG}).

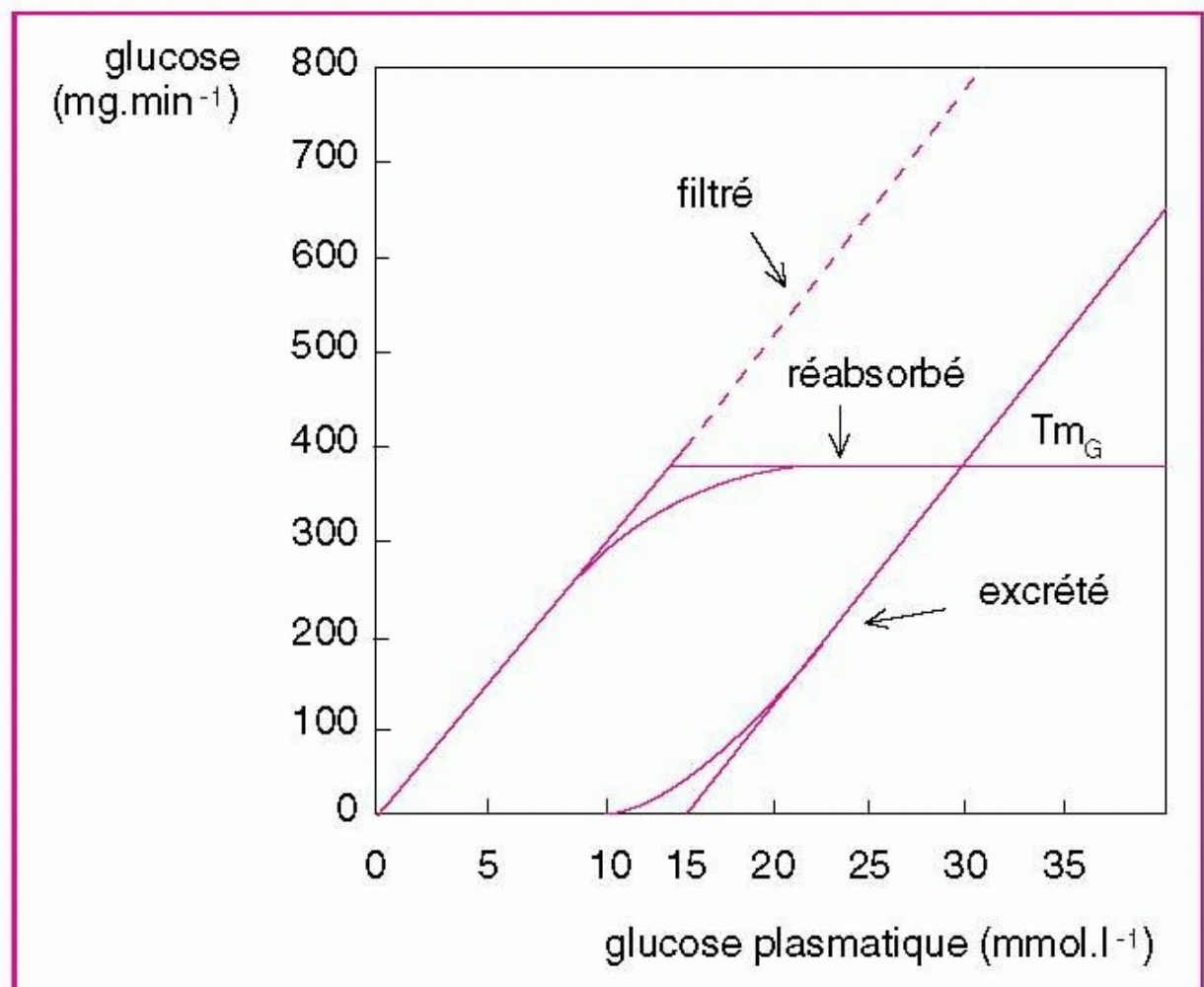


Figure 6.91 Relations entre les débits de glucose filtré, excrété ou réabsorbé par le rein en fonction de la concentration plasmatique de glucose lors d'une perfusion intraveineuse de solution glucosée.

L'apparition d'une glycosurie est donc possible dans deux types de situations

pathologiques:

- concentration plasmatique de glucose supérieure au seuil rénal, 14 mmol/l ou 2,5 g/l, comme dans la maladie diabétique; dans ce cas, l'augmentation du débit filtré est responsable de la glycosurie;
- glycosurie rénale qui est une maladie acquise ou familiale; dans ce cas, l'apparition d'une glycosurie est liée soit à la diminution du TmG du glucose, soit à la diminution du seuil rénal.

Acides aminés

Chez le sujet normal, des quantités négligeables d'acides aminés sont excrétées. Les acides aminés sont réabsorbés avec le sodium dans le *tubule proximal* (cotransport sodium-acides aminés) (voir « Physiologie du tubule rénal »). Une amino-acidurie peut apparaître lorsqu'il y a une augmentation de la production ou une anomalie d'un ou plusieurs transporteurs rénaux. Certaines anomalies génétiques ou acquises peuvent être responsables d'une amino-acidurie anormalement élevée par altération d'un ou plusieurs systèmes de transport tubulaire d'acides aminés. La cystinurie est l'amino-acidurie pathologique la plus répandue. Elle peut être associée à l'altération d'autres systèmes de transport, à savoir cotransports sodium:glucose avec glycosurie et sodium:phosphate avec diminution du Tm du phosphate (syndrome de Fanconi).

Anions organiques essentiels

Chez le sujet normal, les anions organiques essentiels au métabolisme, pyruvate et lactate, alpha-céto-glutarate, citrate, acéto-acétate et β -hydroxybutyrate, sont retrouvés en faible quantité dans l'urine, sauf le citrate dont l'excrétion fractionnelle chez l'Homme peut atteindre 30%. Ils sont en majeure partie réabsorbés dans le tubule proximal de manière couplée à celle du sodium (cotransport). Ils peuvent apparaître en quantité importante dans l'urine en cas d'hyperproduction. C'est le cas de l'acéto-acétate et du β -hydroxybutyrate dans le diabète sévère incontrôlé. Leur réabsorption rénale peut être influencée par l'état acidobasique plasmatique et le pH des cellules tubulaires. Par exemple, l'acidose plasmatique augmente la réabsorption tubulaire de citrate et son utilisation dans le cycle de Krebs, avec comme conséquence une diminution de l'excrétion urinaire et l'alcalose a un effet inverse, augmentant l'excrétion urinaire de citrate. Ce point est important, car le citrate est le principal chélateur du calcium de l'urine empêchant la formation de calculs urinaires.

Le glucose est normalement totalement réabsorbé par le tubule rénal car sa concentration plasmatique (environ 5 mmol/l) est largement inférieure au seuil rénal de réabsorption (14 mmol/l). La réabsorption s'effectue par un cotransport sodium: glucose dans le tubule proximal. Une glycosurie n'apparaît donc que lorsque le seuil rénal est dépassé (diabète sucré) ou que la valeur ce seuil est abaissée.

Les acides aminés et les anions organiques sont réabsorbés dans le tubule proximal par des cotransports avec le sodium.

Produits finals azotés de dégradation du métabolisme cellulaire

Le rein assure normalement une excrétion de ces produits égale à leur production, sans que la concentration plasmatique ne soit régulée à proprement parler. Le débit de filtration glomérulaire joue un rôle majeur dans l'excrétion de ces substances azotées, une insuffisance rénale étant responsable d'une augmentation de leur concentration plasmatique.

Urée

C'est le produit final du métabolisme des protides. Pour un apport protidique de 60 à 90 g/24 h, la production d'urée par le foie est de 20 à 30 g ou 300 à 500 mmol/24 h. Dans les conditions habituelles, la concentration plasmatique d'urée varie entre 0,20 et 0,40 g/l ou 3 et 6 mmol/l. L'urée est librement filtrée par le glomérule, ce qui signifie que 900 mmol/24 h (5×180 l) ou 54 g sont filtrés. L'excrétion urinaire à l'état stable est égale à la production, c'est-à-dire 300 à 500 mmol/24 h. L'urée est *réabsorbée* pour 40 à 50% dans le tubule proximal de manière passive, liée à la réabsorption d'eau. Il n'y a pas de réabsorption significative d'urée dans la branche ascendante large de l'anse de Henle, le tubule distal et le canal collecteur cortical et *médullaire externe*, où l'épithélium est *impermeable à l'urée*. Dans le canal collecteur médullaire interne (partie terminale), la réabsorption d'urée est fonction de la présence d'ADH. En restriction hydrique, la réabsorption est d'environ 10% de l'urée filtrée, et l'urée réabsorbée participe à la création du gradient osmotique corticopapillaire. En surcharge hydrique, en l'absence d'ADH, l'urée est peu réabsorbée et la concentration interstitielle d'urée est diminuée.

Déterminants de la concentration plasmatique d'urée

La concentration plasmatique d'urée dépend de la production d'urée, du débit de filtration glomérulaire et du débit urinaire.

Variations de la production d'urée

Un *apport protidique* important augmente la production hépatique d'urée ainsi que sa concentration plasmatique. Ceci entraîne une augmentation proportionnelle du débit d'urée filtrée, ce qui permet d'adapter l'excrétion d'urée aux apports. Une diminution d'apport protidique ou une insuffisance hépatique majeure entraînent les phénomènes inverses et diminuent le débit d'excrétion.

Débit urinaire

Chez le sujet normal, il existe en situation aiguë une relation positive entre le débit urinaire et l'excrétion d'urée. Cette débit-dépendance signifie que le débit d'urée excrétée croît avec le débit urinaire (Fig. 6.92). Lorsque les apports hydriques sont augmentés (diurèse aqueuse), l'excrétion d'urée est maximale, car la réabsorption d'urée dans les parties distales du néphron est faible, du fait de l'inhibition de la sécrétion d'ADH, permettant ainsi une excrétion importante d'urée. Lorsque les apports hydriques sont réduits (restriction hydrique), l'excrétion est diminuée, du fait de la réabsorption *d'urée dans le canal médullaire interne sous l'influence de l'ADH* (voir « Physiologie du tubule rénal »).

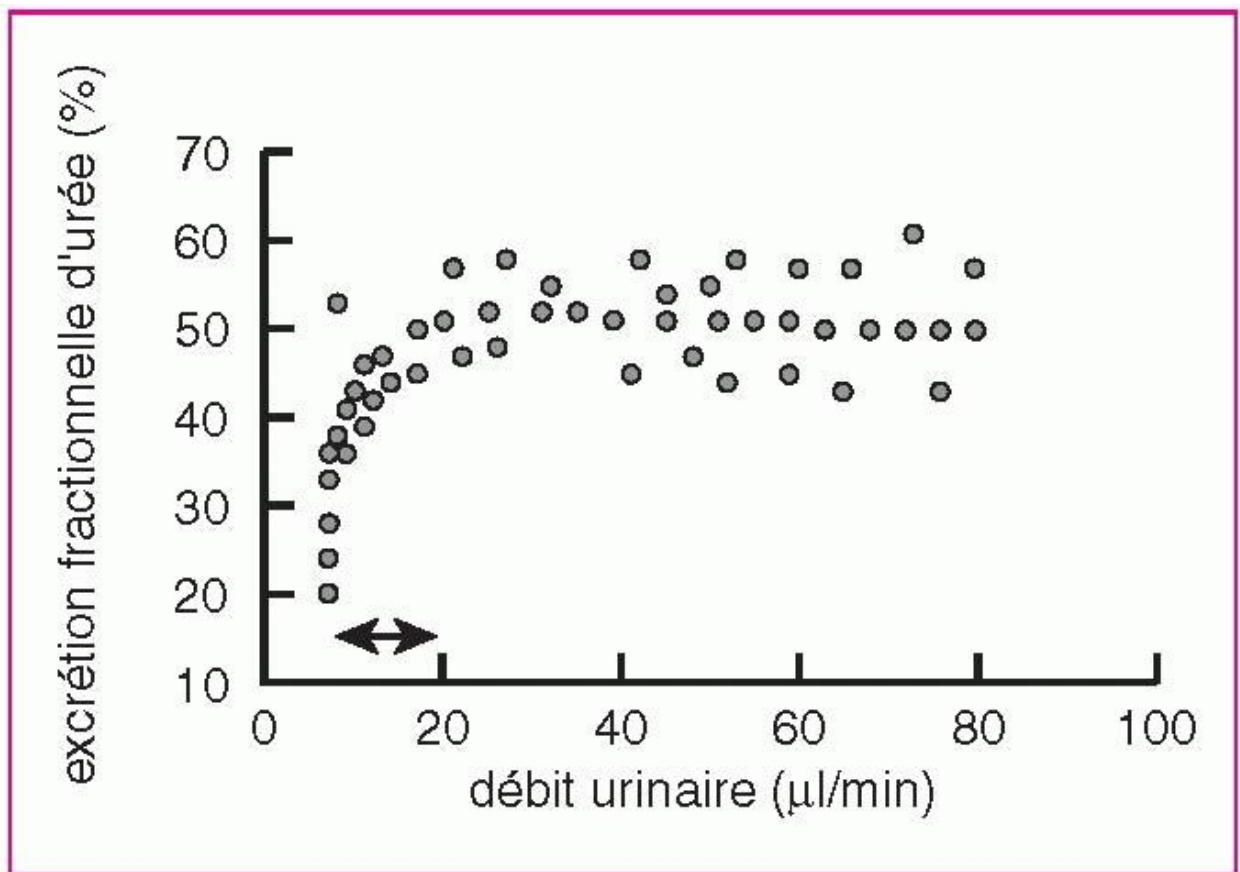


Figure 6.92 Excrétion fractionnelle d'urée lors de variations aiguës du débit urinaire chez le rat.

En cas de diminution prolongée du débit urinaire (apports liquidiens faibles), deux mécanismes permettent à l'excrétion urinaire d'urée de redevenir égale à la production. Le devenir de l'urée réabsorbée dans le canal collecteur et circulant dans les vasa recta est double. Une partie retourne dans la circulation générale avec comme conséquence une élévation de l'urée sanguine, et donc de la quantité filtrée. Une autre partie est recyclée dans la médulla rénale, avec comme conséquence une élévation progressive de la concentration interstitielle d'urée qui limite la réabsorption d'urée dans le canal collecteur médullaire, permettant au rein d'excréter une quantité d'urée égale à la production dans un faible volume d'urine. Ainsi, dans les conditions habituelles d'apport hydrique, l'excrétion urinaire d'urée est égale à la production.

Débit de filtration glomérulaire

En cas de diminution du débit de filtration glomérulaire, la production d'urée restant constante, l'excrétion urinaire d'urée diminue initialement, ce qui augmente progressivement sa concentration plasmatique jusqu'à ce que le débit d'urée filtrée soit suffisant pour que son excrétion soit égale à sa production. L'excrétion d'urée est finalement inchangée mais au prix d'une élévation de sa concentration sanguine.

Cependant, les variations d'apport protidique et de débit urinaire (lié aux apports liquidiens variables) s'accompagnent de variations de la concentration

d'urée sanguine. On ne peut donc utiliser la concentration en urée sanguine comme *indice du débit de filtration glomérulaire*.

Volémie

Dans les situations d'hypovolémie, la baisse du débit de filtration glomérulaire et l'augmentation de la réabsorption fractionnelle d'eau dans le tubule proximal expliquent l'élévation de l'urée sanguine. Cette élévation est donc supérieure à celle qu'on attendrait du fait de la seule diminution du débit de filtration glomérulaire.

Urate (acide urique)

L'urate est un produit final de dégradation du métabolisme des *purines*. La répartition de la forme circulante entre urate et acide urique se fait largement au bénéfice de la forme urate, puisque le pK de cet acide est de 5,75 et que le pH du plasma est de 7,4. 98% de la molécule sont sous forme d'urate de sodium. La concentration circulante varie assez largement entre 180 et 360 $\mu\text{mol/l}$ ou 30 et 60 mg/l chez l'homme.

La production d'acide urique provient du métabolisme des purines d'origine à la fois alimentaire et endogène. Elle est de l'ordre de 600 à 800 mg/24 h. Un tiers est excrété par les voies biliaires et l'intestin, après dégradation par les bactéries du côlon (uricolyse) et les deux autres tiers dans l'urine. Le débit massique d'excrétion urinaire est de l'ordre de 3 à 4,7 mmol/24 h ou 500 à 800 mg/24 h. L'urate étant ultrafiltrable, le débit filtré est de l'ordre de 48 mmol ou 8 000 mg/24 h. L'excrétion fractionnelle correspond donc à environ 8% de l'urate filtré, ce qui signifie que presque 92% de l'urate filtré sont réabsorbés par le tubule.

Après avoir été filtré, l'urate subit un transport complexe, essentiellement dans le tubule proximal, où il est le siège à la fois d'une réabsorption et d'une sécrétion. La réabsorption est largement prédominante chez l'homme.

Déterminants de la concentration plasmatique d'urate

La concentration plasmatique d'urate dépend principalement de sa production, de la valeur du débit de filtration glomérulaire et de l'état des volumes extracellulaires.

Production d'urate

Une augmentation de la production d'urate augmente sa concentration plasmatique et le débit d'urate filtré. Ceci permet d'excréter un débit égal à la production. L'augmentation de l'excrétion urinaire d'urate est alors appropriée à l'augmentation de la concentration plasmatique.

Débit de filtration glomérulaire

Une diminution du débit de filtration glomérulaire, pour une production constante, entraîne initialement une diminution de l'excrétion urinaire d'urate qui va augmenter progressivement sa concentration plasmatique. Ceci augmente le débit filtré qui va progressivement contrebalancer l'effet de la réduction du débit de filtration glomérulaire et rétablir une excrétion urinaire

égale à la production, mais au prix d'une augmentation de la concentration plasmatique d'urate. Dans ce cas, l'excrétion d'urate est inchangée mais inappropriée à l'élévation de sa concentration plasmatique.

État du volume extracellulaire

Il joue aussi un rôle important. Une diminution du volume extracellulaire stimule la réabsorption tubulaire d'urate. Cela diminue initialement l'excrétion urinaire d'urate et augmente progressivement la concentration plasmatique, jusqu'à ce que la quantité filtrée contrebalance l'effet de la réduction du volume extracellulaire sur la réabsorption d'urate. À l'état stable, il existe donc une excrétion d'urate inchangée égale à la production, mais au prix d'une augmentation de la concentration plasmatique. Dans cette situation, l'excrétion d'urate est normale mais inappropriée à l'hyperuricémie. L'expansion des volumes extracellulaires a un effet inverse.

Créatinine

La créatinine est un produit final de dégradation de la *créatine musculaire*. À l'état stable, la production est directement fonction de la *masse musculaire*. Elle varie chez le sujet normal entre 0,18 et 0,23 mmol/kg/j chez l'homme et 0,12 et 0,19 mmol/kg/j chez la femme adultes. La concentration plasmatique varie entre 60 et 100 $\mu\text{mol/l}$ chez le sujet normal. L'excrétion urinaire est égale à la production. La créatinine est librement filtrable et le débit filtré est égal au produit du débit de filtration glomérulaire par la concentration plasmatique. Chez le sujet normal, elle subit une *sécrétion tubulaire très modeste*, ce qui fait qu'en première approximation les débits excrété et filtré sont égaux.

Ainsi, la créatinine endogène est couramment utilisée pour *déterminer le débit de filtration glomérulaire*. En effet, on peut écrire que l'excrétion urinaire de créatinine (produit de la concentration U par le débit urinaire) est égale à la quantité filtrée de créatinine dans le même temps (produit de la concentration plasmatique P et du débit de filtration glomérulaire DFG).

$$\text{DFG} = \text{U.} / \text{P}$$

Cependant, chez le sujet ayant une insuffisance rénale par réduction néphronique, la fraction de créatinine sécrétée par le tubule proximal augmente de manière importante et la créatinine ne peut plus être utilisée pour mesurer le DFG. Il faut alors utiliser une substance ultrafiltrable, ni réabsorbée (comme l'urée), ni sécrétée (comme la créatinine). La substance de référence est l'*inuline* (polymère du fructose) qui répond à ces critères.

Déterminants de la concentration plasmatique de créatinine

La concentration plasmatique de créatinine est souvent utilisée comme indice simple du débit de filtration glomérulaire, le degré d'augmentation de la créatininémie étant considéré comme le reflet du degré de diminution du DFG. En fait, il faut toujours avoir à l'esprit qu'il existe un deuxième déterminant de la créatininémie, la production quotidienne de créatinine en fonction de la masse musculaire (reflétée par l'excrétion urinaire de créatinine sur 24 h), les variations de créatininémie et de masse musculaire se faisant dans le même sens.

Le métabolisme des protéides aboutit à un produit spécifique, l'urée, qui n'est éliminé que par le rein. Sa production est de l'ordre de 300 à 500 mmol/24 h et sa concentration plasmatique est d'environ 5 mmol/l. L'urée est en partie réabsorbée par le tubule. Son excrétion croît avec le débit urinaire. La concentration plasmatique, non régulée, est déterminée par un équilibre entre la production d'urée et les possibilités d'élimination rénale. Si la production augmente ou si la capacité d'excrétion diminue, la concentration d'urée va augmenter jusqu'à ce que le débit d'urée filtrée par le rein soit identique au débit d'urée produite.

Les urates sont des sels d'acide urique dérivant du métabolisme des purines. Les deux tiers de la production d'urate sont éliminés par le rein qui réabsorbe néanmoins une grande partie du débit filtré dans le tubule proximal. La concentration plasmatique d'urate n'est pas régulée et subit donc les mêmes fluctuations que celles décrites pour l'urée.

La créatinine est le produit de dégradation final de la créatinine musculaire. Sa concentration plasmatique n'est pas régulée. Elle est fonction du débit de production et du débit de filtration glomérulaire.

Excrétion rénale des anions et cations organiques

Il s'agit de substances endogènes et souvent exogènes, que le rein doit éliminer. L'efficacité de l'excrétion urinaire de ces substances est expliquée par le fait qu'elles sont à la fois filtrées (fraction non liée aux protéines plasmatiques) et sécrétées dans le tubule proximal.

Anions organiques

Il s'agit d'acides organiques faibles dont le pH est largement inférieur à 7,4, qui circulent dans le plasma essentiellement sous forme d'anions, A^- . En revanche, dans l'urine physiologiquement acide, la forme non dissociée est présente. Ces anions organiques sont endogènes et le plus souvent exogènes, xénobiotiques (Tab. 6.18).

Sécrétion tubulaire dans le tubule proximal

Ces anions organiques sont sécrétés par le tubule proximal. L'entrée de l'anion organique du sang dans les cellules tubulaires utilise des transporteurs dont beaucoup sont maintenant connus, en particulier l'OAT (*organic anion transporter*), dont le substrat le plus connu est le paraamino-hippurate (PAH) (Fig. 6.93). L'entrée basolatérale du PAH dans la cellule a lieu par un double transporteur électroneutre. L'entrée de sodium est couplée à l'entrée d'alpha-cétoglutarate, ce dernier ressortant de la cellule en échange avec l'entrée de PAH. La sortie du côté apical du PAH est moins bien documentée et semble se faire par un cotransport $PAH^- - H^+$. Il faut noter qu'il y a compétition entre les différents anions organiques pour la sécrétion dans le tubule proximal, ce qui est à prendre en considération lorsqu'on administre plusieurs anions organiques exogènes à un même sujet.

Antibiotiques: pénicilline, céphalotine

Acides biliaires

Nucléotides cycliques: AMPc, GMPc

Diurétiques, thiazides, furosémide, bumétanide

Para-aminohippurate (PAH)

Œstradiol et métabolites

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Probénécide

Prostaglandines

Urate

Oxalate

Vitamines

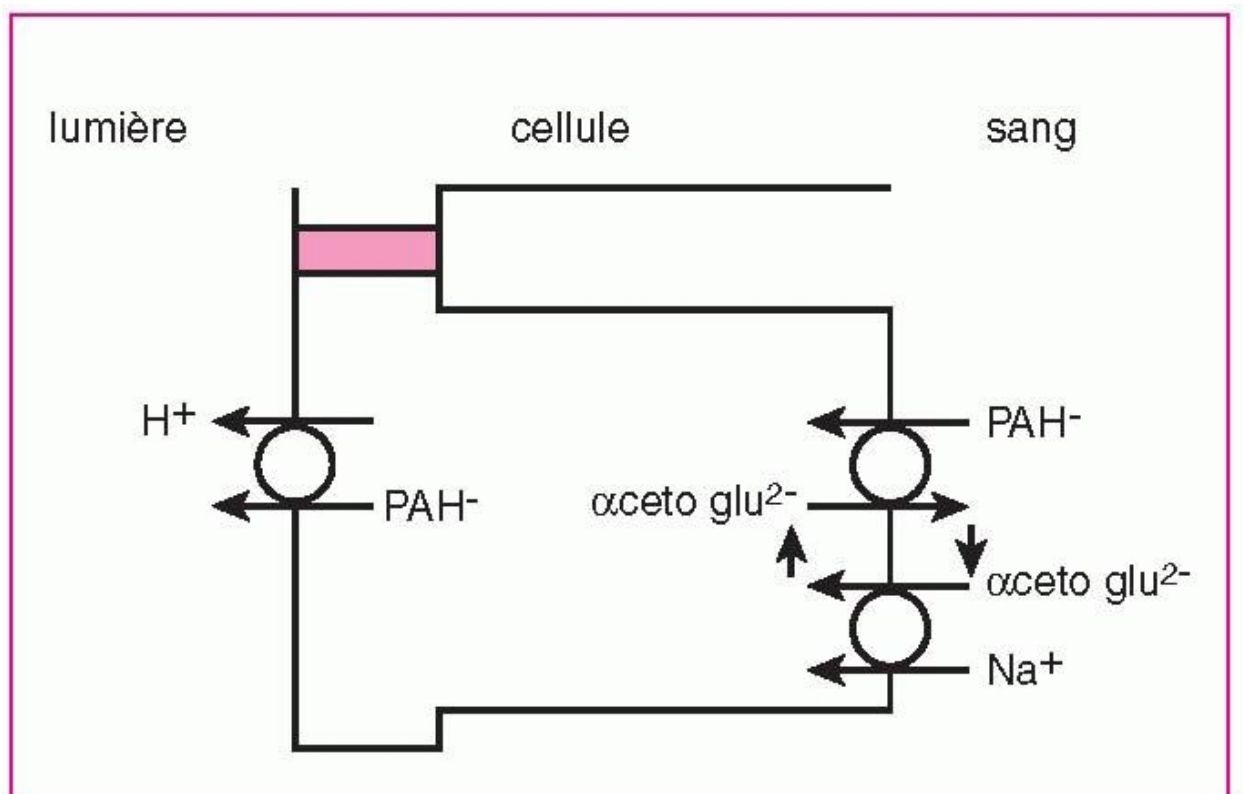


Figure 6.93 Mécanismes de sécrétion des anions organiques dans le tubule proximal. Exemple du para-amino-hippurate (PAH^-).

Réabsorption par diffusion non ionique dans le néphron distal

Dans le néphron distal, l'urine devient physiologiquement acide et une partie des anions organiques est transformée en acides organiques non dissociés, AH, forme facilement diffusible et donc réabsorbée. Ainsi, un pH urinaire acide limite l'excrétion urinaire et un pH urinaire alcalin favorise au contraire l'excrétion urinaire des anions organiques. En cas de restriction hydrique, la réabsorption d'eau dans le canal collecteur concentre à la fois la forme dissociée A^- et la forme non dissociée AH, cette dernière étant réabsorbée. À l'inverse, la charge hydrique favorise l'excrétion urinaire des anions organiques.

Le PAH (para-amino-hippurate) est une substance utilisée pour mesurer le débit plasmatique rénal. En effet, chez le sujet dont la fonction rénale est normale, le PAH est complètement extrait par le rein à chaque passage, et la quantité de PAH excrétée dans l'urine (produit de la concentration urinaire U par le débit) est égale dans le même temps à la quantité apportée au rein par la circulation rénale (produit de la concentration plasmatique P par le débit plasmatique rénal DPR).

$$DPR = U \cdot V / P$$

Cependant, lorsque la fonction rénale est diminuée, l'extraction n'est pas complète et le DPR ne peut plus être mesuré simplement par cette méthode.

Cations organiques

Il s'agit de bases organiques faibles, endogènes ou exogènes, xénobiotiques, dont le pH est très supérieur à 7,4 (Tab. 6.19), qui circulent dans le plasma de manière prédominante sous forme de cations (BH^+).

Sécrétion tubulaire des cations

Ces cations organiques sont sécrétés par le tubule proximal; l'entrée des cations organiques du sang dans la cellule tubulaire utilise des transporteurs dont certains sont connus, les OCT (*organic cations transporters*) qui sont en général électrogéniques (Fig. 6.94). La sortie du côté apical des cations organiques est moins bien connue et semble se faire généralement par un échangeur cations organiques/ H^+ . Il semble également exister une compétition entre les différents cations organiques pour la sécrétion dans le tubule proximal.

Cations endogènes	Cations exogènes, xénobiotiques
Acétylcholine	Amiloride
Choline	Atropine
Créatinine	Cimétidine
Dopamine	Cisplatine
Adrénaline	5-hydroxytryptamine
Histamine	Isoprotérénol

Sérotonine

Morphine

Procaïnamide

Ranitidine

Quinine

Quinidine

Tétraéthylammonium

Triamtérène

Triméthoprim

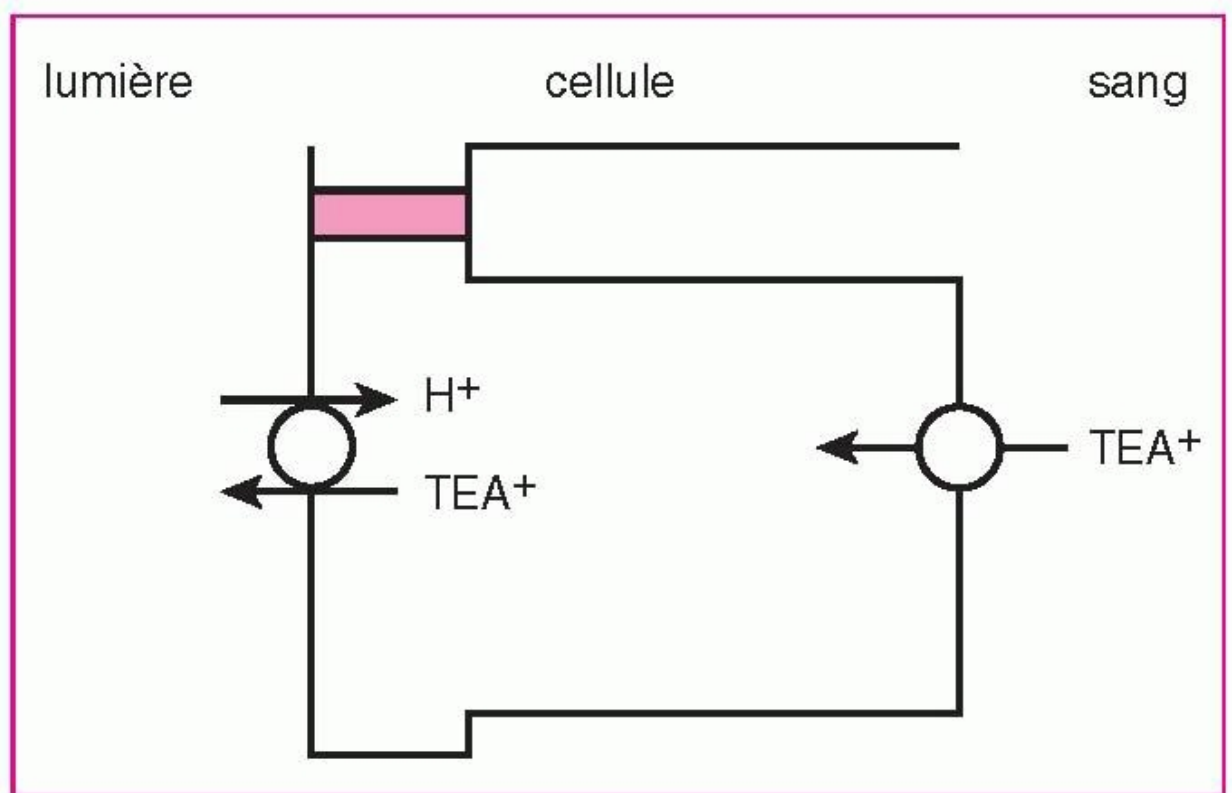


Figure 6.94 Mécanismes de sécrétion des cations organiques dans le tubule proximal. Exemple du tétraéthylammonium (TEA⁺).

Les acides et bases organiques faibles subissent des transports de trois types, filtration qui dépend de la concentration libre de la substance, sécrétion tubulaire qui peut être compétitive et quantitativement importante et diffusion non ionique.

Ce dernier processus met en évidence le fait que la forme non ionisée de ces substances est plus diffusible que la forme ionisée. Le rapport entre ces deux formes est fonction de la différence entre pH et pK. Le pH variant tout au long

du tubule du fait des processus de concentration et de sécrétion d'ions H^+ , la proportion de la forme non dissociée diffusible varie également. L'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides organiques faibles, l'acidification celle des bases organiques faibles.

[Retour au début](#)

Lectures conseillées

Ouvrages en français:

Paillard M. Physiologie rénale et désordres hydroélectrolytiques. Paris, Herman, 1992.

Richet G, Ardaillou R, Amiel C et al. Équilibre hydroélectrolytique normal et pathologique, 4e éd. Paris, J-B. Baillière, 1979.

Rose BD, Rennke HG. Physiopathologie des affections rénales et des désordres hydroélectrolytiques. Paris, Pradel, 1995.

Ouvrages en anglais:

Brenner BM, Rector FC Jr. The kidney. 6e éd., 2 volumes. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Seldin DW, Giebisch G. The kidney: physiology and pathophysiology. 2e éd. 3 volumes. New York, Raven Press, 1992.

Rose B.D. Clinical physiology of acid base and electrolyte disorders. 4e éd. New York, McGraw Hill, 1994.

Questions

NA

1. Parmi ces fonctions, laquelle ou lesquelles ne peut-on imputer en partie ou en totalité au rein?

- [A] assurer un bilan d'eau nul
- [B] assurer un bilan de NaCl nul
- [C] éliminer le gaz carbonique
- [D] éliminer les déchets du métabolisme
- [E] assurer l'équilibre acide base

[Afficher la réponse](#)

1: C

2. La concentration en Na plasmatique est de 140 mmol/kg, celle de l'urée de 5 mmol/kg, celle du glucose de 5 mmol/kg:

- [A] quelle est l'osmolalité efficace?
- [B] quelle valeur aurait l'osmolalité déterminée par cryoscopie?

Afficher la réponse

2: A = 280 mosmol/kg B = 290 mosmol/l

3. Parmi les facteurs suivants, quels sont ceux dont l'augmentation favorise la formation d'un œdème interstitiel?

- [A] pression hydrostatique interstitielle
- [B] pression colloïdo-osmotique interstitielle
- [C] pression hydrostatique capillaire
- [D] pression colloïdo-osmotique plasmatique
- [E] vasodilatation du sphincter artériel précapillaire
- [F] drainage lymphatique

Afficher la réponse

3: B, C, E

4. La vascularisation rénale (réponses vraies):

- [A] a comme rôle essentiel le maintien d'une pression artérielle normale
- [B] est le siège d'une autorégulation permettant à son débit sanguin d'être constant dans une large plage de pression
- [C] les résistances ajustables sont situées sur l'artère et la veine rénale
- [D] la pression capillaire glomérulaire est particulièrement élevée
- [E] la pression capillaire glomérulaire dépend des résistances des artéioles afférente et efférente
- [F] a comme rôle essentiel le maintien de la filtration glomérulaire

Afficher la réponse

4: B, D, E, F

5. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (réponses vraies):

- [A] la rénine est une hormone
- [B] l'aldostérone augmente la réabsorption du sodium du canal collecteur cortical
- [C] l'angiotensine à faible concentration a des effets antinatriurétiques, et à forte concentration des effets vasoconstricteurs systémiques
- [D] les effets antinatriurétiques de l'angiotensine sont uniquement liés à l'augmentation de la fraction filtrée
- [E] la réduction de la concentration de NaCl du tube distal provoque la

sécrétion de rénine par un facteur venant de la *macula densa*

[F] la baisse de la pression artérielle afférente glomérulaire et la stimulation de leurs récepteurs β provoque la sécrétion de rénine

Afficher la réponse

5: B, C, E, F

6. Quelles sont parmi ces propositions concernant le bilan du sodium celles qui sont vraies?

[A] le volume d'eau extracellulaire et la volémie dépendent directement du contenu en sodium de ces volumes

[B] la balance glomérulotubulaire augmente la fraction de sodium réabsorbable par le tube contourné proximal

[C] la sudation permet d'ajuster les sorties de sodium aux entrées

[D] un régime normalement sodé apporte 100-200 mmol/j de sodium

Afficher la réponse

6: A, D

7. Associer aux propositions suivantes précédées d'une lettre une ou plusieurs des propositions précédées d'un chiffre:

[A] une perte d'eau

[B] une perte de sodium extrarénale

[C] une ingestion massive d'eau

[D] une ingestion massive de NaCl hypertonique

[1] hypovolémie sans déshydratation intracellulaire

[2] déshydratation globale

[3] hyperhydratation globale

[4] déshydratation cellulaire

[5] augmentation transitoire du poids corporel

Afficher la réponse

7: A2, B1, C3 5, D4 5

8. Dans la partie initiale du tubule proximal (réponses vraies):

[A] l'osmolalité de l'urine en sortie est plus élevée que celle du plasma

[B] un cotransport Na^+ /glucose permet la réabsorption d'au moins 90% du glucose filtré

[C] le contre-transport Na^+/H^+ est électroneutre

[D] l'ion H^+ sécrété provient de la dissociation de NH_4^+

[E] l'hydratation du CO_2 amène à la formation intracellulaire de HCO_3^- qui passe dans le sang péri-tubulaire

[F] le cotransport $\text{HPO}_4^-/\text{Na}^+$ permet la réabsorption de HPO_4^-

[G] la concentration de Cl^- diminue

Afficher la réponse

8: B, C, E, F

9. La deuxième partie du tubule proximal (réponses vraies):

[A] est perméable à l'eau

[B] est le siège d'un transport de chlore par diffusion paracellulaire

[C] est le siège d'une production de NH_4^+

[D] est le siège d'une diffusion non ionique de NH_3 vers la lumière tubulaire

[E] le sodium est réabsorbé uniquement de façon active

[F] les ions H^+ sécrétés vont former de l'acide phosphorique

[G] les ions H^+ sécrétés permettent la formation de HCO_3^- qui passe dans le capillaire péri-tubulaire

Afficher la réponse

9: A, B, C, D, G

10. Ces propositions concernent la partie du néphron comprise entre le glomérule et l'anse de Henle (réponses vraies):

[A] l'augmentation de la fraction filtrée augmente la pression colloïdo-osmotique du sang dans le capillaire péri-tubulaire

[B] la balance glomérulotubulaire désigne l'augmentation du rapport de la quantité de substance réabsorbée à la quantité filtrée

[C] l'augmentation de la fraction filtrée favorise la réabsorption de NaCl et d'eau par le tubule proximal

[D] la diminution de la pression hydrostatique péri-tubulaire favorise la réabsorption d'eau et de NaCl

[E] la branche descendante de l'anse de Henle plongeant dans la médulla interne a une perméabilité à l'eau prédominante

[F] la branche ascendante a une perméabilité à l'eau prédominante

[G] la branche ascendante est le siège d'un effet élémentaire de transport de NaCl

Afficher la réponse

10: A, C, D, E, G

11. Le tubule distal (réponses vraies):

[A] comporte des cellules principales réabsorbant le Na^+ et sécrétant le K^+

[B] comporte des cellules intercalaires sécrétant des ions H^+ et HCO_3^-

[C] a une activité de réabsorption de NaCl quantitativement plus importante que celle du tube proximal

[D] est sensible dans sa partie terminale à l'hormone antidiurétique qui le rend perméable à l'eau

[E] est sensible dans sa partie terminale à l'aldostérone

Afficher la réponse

11: A, B, D, E

12. Le canal collecteur (réponses vraies):

[A] est un site d'acidification majeur de l'urine

[B] est sensible à l'hormone antidiurétique qui le rend perméable à l'eau

[C] est sensible à l'aldostérone qui augmente l'excrétion de potassium

[D] est sensible dans sa partie terminale à l'hormone antidiurétique qui le rend perméable à l'urée

[E] est soumis à un gradient constant de pression osmotique interstitielle

Afficher la réponse

12: A, B, C, D, E

13. Le texte suivant comporte certaines erreurs que vous signalerez par les chiffres qui les succèdent:

«Dans l'interstitium de la corticale rénale (1) existe un gradient osmotique croissant d'osmolalité vers la papille (2) amenant l'osmolalité dans le rein à un maximum de 3000 mosm/l (3); ce gradient a comme source un mouvement élémentaire de réabsorption de NaCl (4) au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle (5). L'urée, par sa réabsorption au niveau du collecteur médullaire interne, participe à la constitution de ce gradient (6). La disposition en parallèle à l'anse de Henle des *vasa recta* (7), ainsi qu'un fort débit sanguin (8), favorise le maintien de ce gradient.»

Afficher la réponse

13: 1, 3, 8

14. Parmi ces propositions concernant l'équilibre acidobasique, quelles sont celles qui sont vraies?

[A] les valeurs de pH plasmatique normales sont comprises entre 7,30 et 7,50

[B] une acidose plasmatique est caractérisée par un pH inférieur à 7,0

[C] la source principale d'acide fixe est l'acide sulfurique provenant du métabolisme des glucides

[D] la source principale d'acide volatil est le gaz carbonique

[E] l'acidité urinaire titrable correspond à la quantité d'ions H^+ tamponnée par les phosphates

[F] l'ammonium a une excrétion qui est ajustable

Afficher la réponse

14: D, E, F

15. Le texte suivant comporte des erreurs que vous signalerez par les chiffres qui les succèdent:

«Le rein réabsorbe normalement les bicarbonates (1) en totalité (2). Ce transfert se fait pour l'essentiel dans la partie terminale du néphron (3). Il excrète par ailleurs les ions H^+ (4) sous forme de phosphate disodique (5) et de NH_4^+ (6). La synthèse de NH_4^+ est faite dans l'anse de Henle (7) à partir de l'asparagine (8). À chaque H^+ excrété correspond un HCO_3^- produit par les cellules tubulaires (9), qui est aussi excrété (10). La formation de ces deux ions se fait par hydratation du CO_2 (11) en l'absence d'anhydrase carbonique (12).»

Afficher la réponse

15: 3, 7, 8, 10, 12

16. Les propositions suivantes concernent le potassium. Quelles sont celles qui sont vraies?

[A] le potassium est le cation extracellulaire principal

[B] la concentration plasmatique en potassium (kaliémie) est normalement de 4 mmol/l

[C] la kaliémie est régulée

[D] la carence d'apport alimentaire en potassium est très fréquente

[E] les sorties extrarénales de potassium ne sont pas ajustables

[F] la forte concentration cellulaire en potassium est sous la dépendance de la Na^+-K^+ ATPase

[G] la sécrétion de potassium est passive au pôle apical des cellules du tube

collecteur, alors que l'entrée de potassium dans la cellule au pôle basolatéral est active

Afficher la réponse

16: B, C, E, F, G

Réponses

NA

1: C

2: A = 280 mosmol/kg B = 290 mosmol/l

3: B, C, E

4: B, D, E, F

5: B, C, E, F

6: A, D

7: A2, B1, C3 5, D4 5

8: B, C, E, F

9: A, B, C, D, G

10: A, C, D, E, G

11: A, B, D, E

12: A, B, C, D, E

13: 1, 3, 8

14: D, E, F

15: 3, 7, 8, 10, 12

16: B, C, E, F, G

QCM réalisées par Hervé Guénard.

Chapitre 7 Respiration

Alain Harf

La fonction principale de l'appareil respiratoire est de permettre des échanges gazeux (oxygène O_2) et gaz carbonique CO_2) entre l'organisme et l'atmosphère: c'est la fonction hématosique.

Le trajet de l' O_2 depuis l'atmosphère vers les tissus (et du CO_2 en sens inverse) suit schématiquement 4 étapes, chacune utilisant deux modalités de transport: convection et/ou diffusion:

- 1 - atmosphère → alvéole = *convection puis diffusion*
- 2 - alvéole → sang capillaire pulmonaire = *diffusion*
- 3 - capillaire pulmonaire → capillaire tissulaire = *convection*
- 4 - sang capillaire → tissus = *diffusion*

Dans ce chapitre décrivant l'appareil respiratoire, seules les étapes 1 et 2 seront envisagées, en séparant l'étude du système mécanique qui permet la mobilisation du gaz et celle des mécanismes des échanges gazeux.

La régulation du fonctionnement du système sera abordée dans un paragraphe sur le contrôle de la ventilation.

La description de la physiologie de l'appareil respiratoire ajoute actuellement l'accent sur deux autres fonctions de cet appareil.

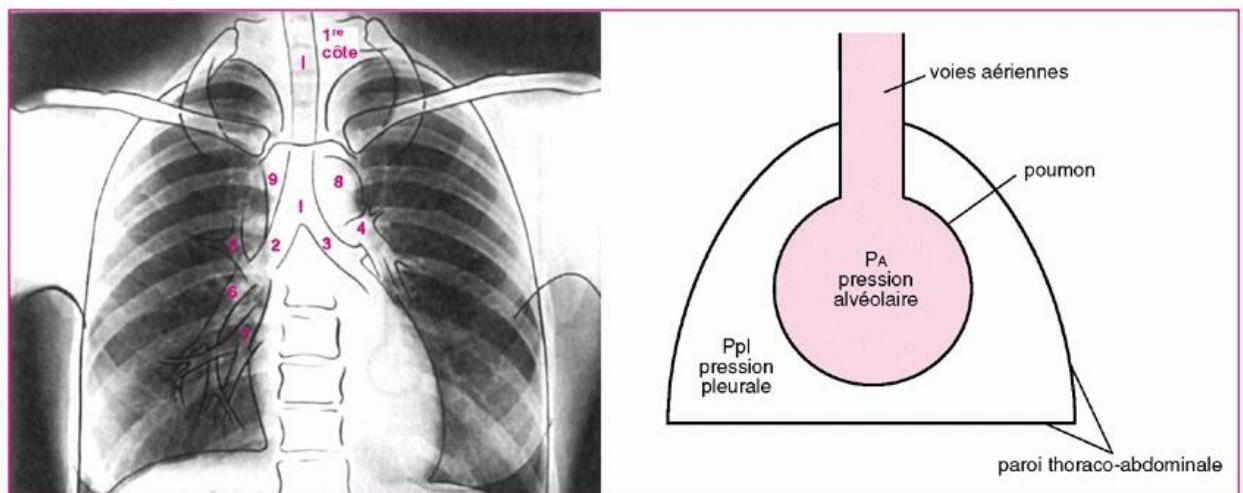


Figure 7.1 À gauche, radiographie thoracique où ont été redessinés les éléments osseux de la paroi thoraco-abdominale, ainsi que le système trachéo-bronchique et les gros vaisseaux: (1) trachée, (2) et (3) bronches souches, (4) artère pulmonaire gauche, (5) et (6) branches des artères pulmonaires, (7) veines lobaires pulmonaires, (8) bouton aortique, (9) veine cave supérieure. À droite, représentation schématisée du système mécanique ventilatoire passif. D'après Fraser et Paré, *Diagnosis of Saunders*, Philadelphie, 1970; 93.

- la *fonction d'épuration*: c'est l'élimination de toutes les particules pénétrant dans l'arbre aérien et dans les alvéoles avec les gaz respiratoires;
- la *fonction métabolique*: la circulation pulmonaire a ceci de particulier, pour une circulation locale, qu'elle reçoit la totalité du sang circulant. La surface endothéliale est donc considérable; elle est le siège d'une activité métabolique intense.

SYSTÈME MÉCANIQUE VENTILATOIRE

Le système mécanique ventilatoire (Fig. 7.1) désigne l'ensemble des structures qui assurent la ventilation, c'est-à-dire le renouvellement du gaz dans les alvéoles. Ces structures peuvent être schématiquement regroupées en 2 ensembles:

- - l'un dit actif et constitué par:
 - les muscles ventilatoires
- - l'autre dit passif et constitué par:
 - les voies aériennes
 - le poumon
 - la paroi thoraco-abdominale.

Sur le système mécanique passif s'appliquent des pressions créées par les muscles ventilatoires. Ces pressions (unité = cmH_2O ou hPa) déforment le système et entraînent des changements de volume (unité = litre) avec une certaine vitesse ou débit (unité = litre par seconde).

Lorsqu'une structure est *distensible*, une proportionnalité existe entre la variation de pression appliquée et le changement de volume obtenu: c'est le cas du poumon et de la paroi thoraco-abdominale.

Lorsqu'une structure est *résistante*, la proportionnalité lie la pression appliquée et le débit obtenu: c'est le cas des voies aériennes.

La figure 7.2 représente un spirogramme, c'est-à-dire la courbe de volume mesuré à la bouche en fonction du temps, lorsqu'un sujet effectue des manœuvres inspiratoire et expiratoire maximales. La valeur de référence des volumes est le volume nul, qui n'est jamais atteint au cours de la ventilation (voir ci-dessous). Les noms de ces volumes sont adoptés de manière conventionnelle et seront utilisés dans la suite de ce chapitre. Par exemple, la capacité résiduelle fonctionnelle est le volume pulmonaire à la fin d'une expiration normale.

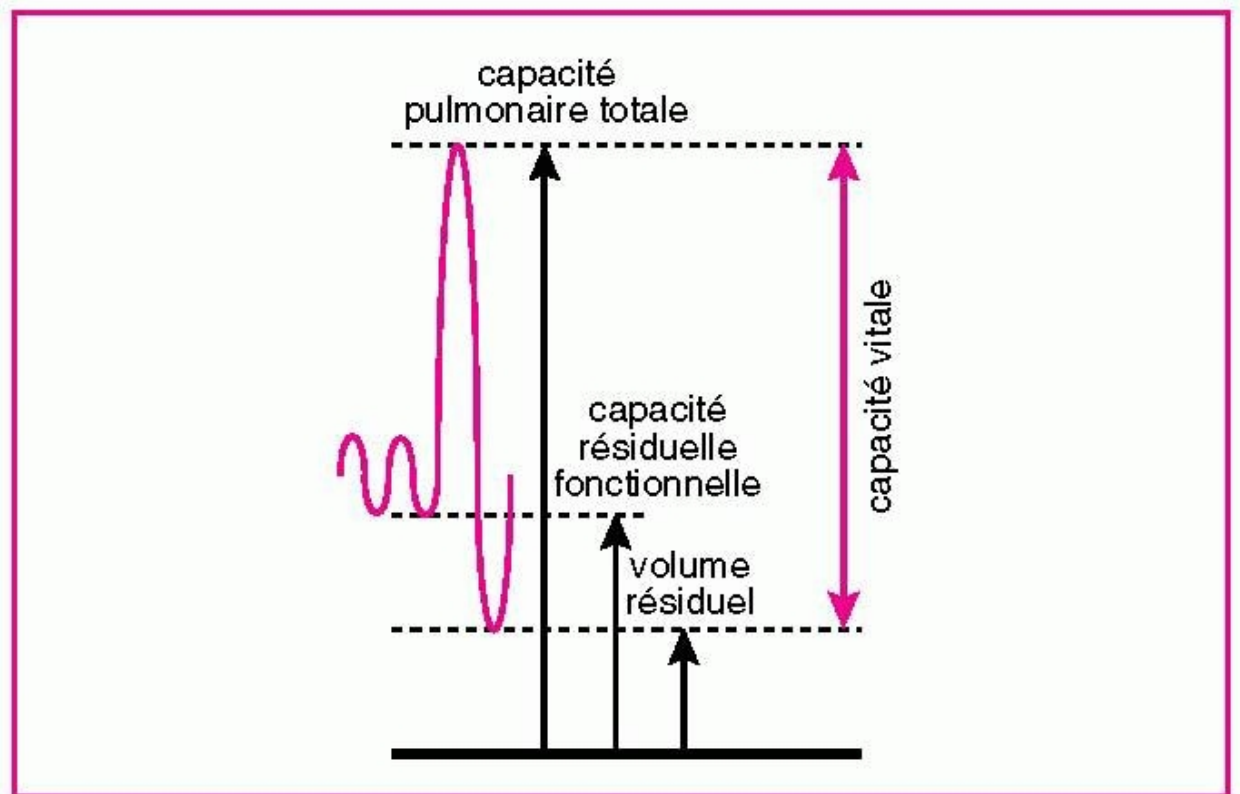


Figure 7.2 Spirogramme.

Poumon - Paroi thoraco-abdominale

Ces deux structures sont étudiées dans un même chapitre car elles partagent la même propriété mécanique de distensibilité. Elles sont en outre étroitement accolées l'une à l'autre par la plèvre.

Relations pression-volume

Poumon isolé

Le volume de relaxation d'un poumon isolé est quasiment nul: lorsque la même pression s'exerce à la fois à l'intérieur des alvéoles et sur leur surface externe, il n'y a pas (ou peu) de gaz dans ces alvéoles.

Lorsqu'on insuffle du gaz dans le poumon, son volume augmente d'une manière linéaire avec la pression appliquée, puis, pour de grands volumes insufflés, le poumon devient moins distensible.

Lorsqu'on gonfle le poumon en créant une pression négative sur sa surface, on obtient une relation pression-volume strictement identique au cas précédent, lorsqu'on considère comme la pression de distension la pression transmurale, c'est-à-dire la différence pression externe moins pression interne.

La relation pression-volume représentée ci-dessous (Fig. 7.3A) permet de décrire la propriété de distensibilité. Pour une même variation de pression, on dira que le poumon est d'autant plus distensible que la variation de volume sera grande.

Paroi thoraco-abdominale isolée

Le volume de relaxation de la paroi isolée (c'est-à-dire en l'absence de poumon) est très grand: cette propriété est due à l'anatomie de la cage thoracique, avec notamment la forme propre des arcs costaux:

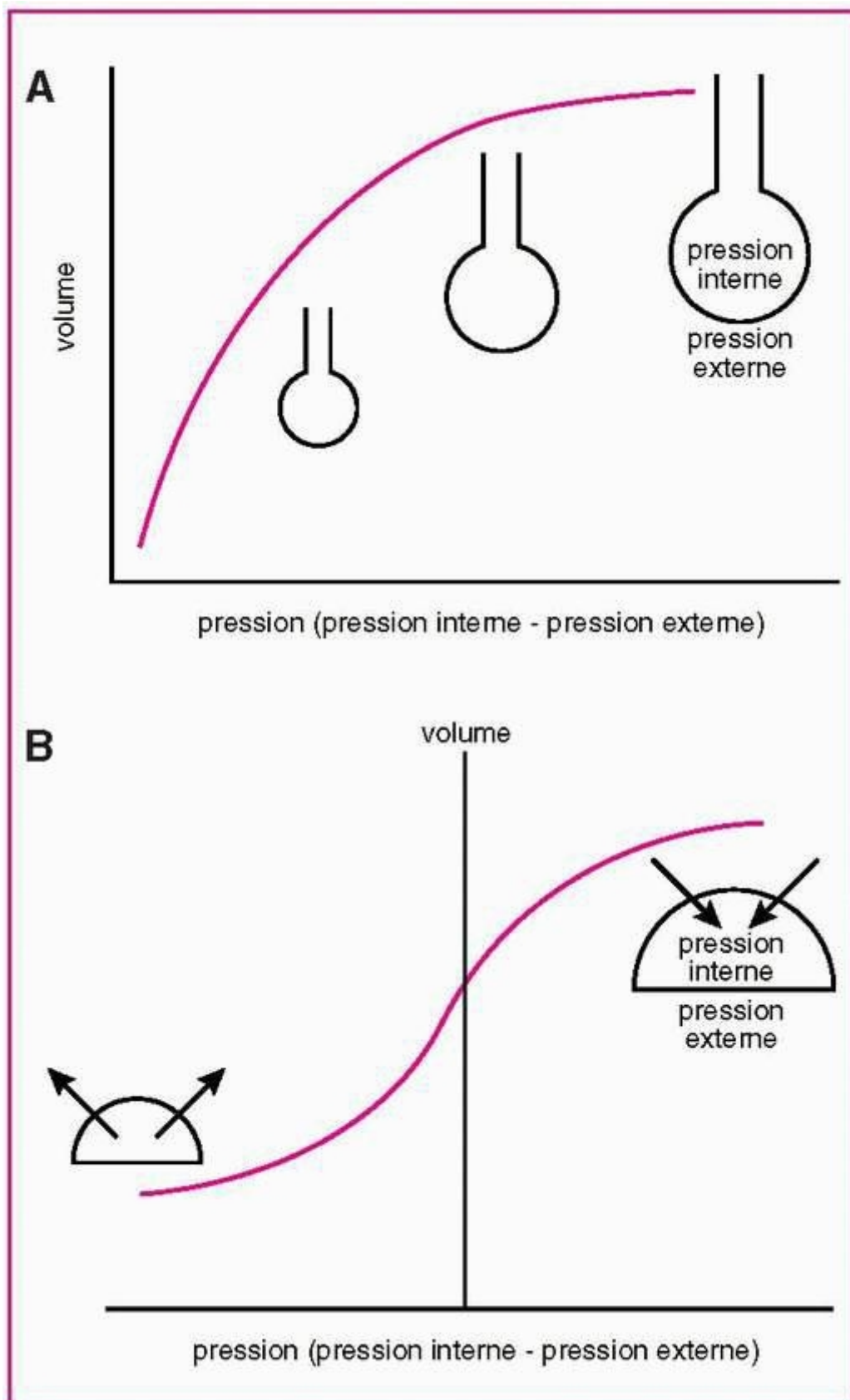


Figure 7.3 Relation pression-volume.

- au-dessus de ce volume de relaxation, la paroi exerce une pression de rétraction;
- au dessous de ce volume, la paroi exerce une pression d'expansion.

La figure 7.3B montre que pour les volumes extrêmes, tant vers le haut que vers le bas, la paroi devient moins distensible que pour les volumes proches de son volume de relaxation.

Ensemble poumon-paroi

Lorsque la plèvre solidarise poumon et paroi, la courbe pression-volume résulte d'un compromis entre le comportement mécanique de chacune des deux structures: le poumon et la paroi (Fig. 7.4).

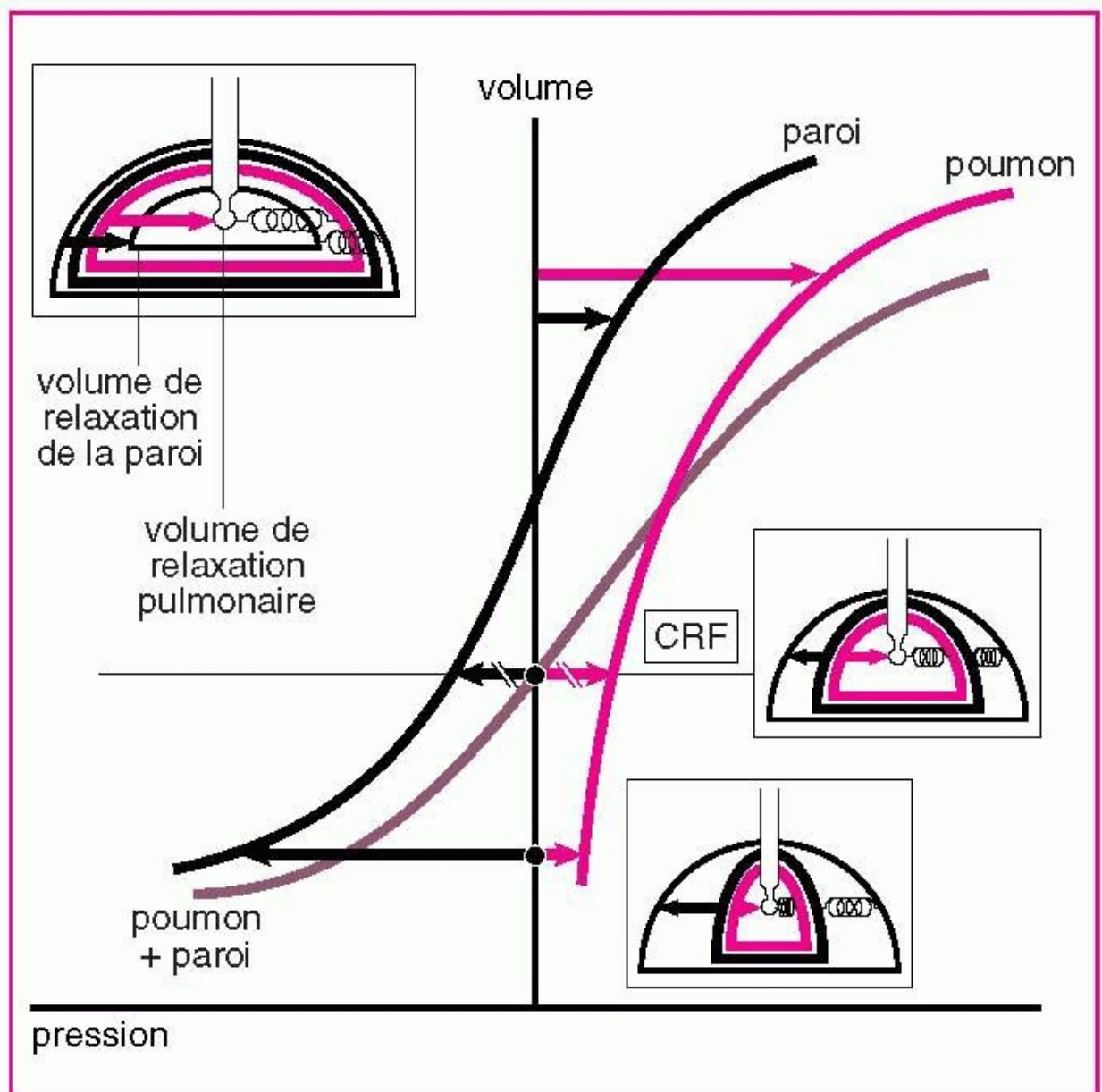


Figure 7.4 Courbes volume-pression lorsque le poumon et la paroi sont étudiés isolément puis lorsque les deux structures sont solidarisées par la plèvre. Les forces exercées par le poumon et par la paroi sont marquées par des flèches: leur somme algébrique permet d'obtenir la courbe du système total. La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est le seul niveau de volume où le système total peut se maintenir sans l'apport d'énergie des muscles respiratoires.

Au-dessus du volume de relaxation de la paroi, poumon et paroi additionnent leurs pressions de rétraction élastique.

En dessous du volume de relaxation de la paroi, poumon et paroi s'opposent: le poumon exerce une pression de rétraction élastique, alors que la paroi s'oppose en créant une pression de distension.

Le volume de relaxation de l'ensemble poumon-paroi est la valeur qui permet que s'équilibrent la pression de rétraction du poumon et la pression d'expansion de la paroi.

C'est le seul volume où le système respiratoire peut se maintenir spontanément en l'absence d'activité des muscles ventilatoires. Au repos, ce volume est identique à la capacité résiduelle fonctionnelle.

Pour qu'un sujet puisse amener son système respiratoire à un volume supérieur à la capacité résiduelle fonctionnelle, il doit créer une pression: elle est obtenue par l'action des *muscles inspiratoires* qui provoquent une diminution de pression pleurale.

À l'opposé, le système respiratoire atteint un volume inférieur à la capacité résiduelle fonctionnelle si la pression est créée par les *muscles expiratoires*.

Mesures de distensibilité chez l'homme

Dans la pratique, il est très difficile chez l'homme d'obtenir la courbe pression-volume (P-V) pour la paroi thoraco-abdominale ou pour le système total (poumon+paroi). En effet, une courbe pression-volume décrit les propriétés mécaniques d'une structure *passive*: or les muscles ventilatoires, véritable moteur de ce système, sont anatomiquement indissociables de la paroi. On ne peut mesurer la distensibilité d'un moteur !

La courbe P-V du poumon seul est en revanche mesurable chez l'homme. La pression qui distend le poumon est égale à la différence de la pression interne (alvéolaire) et de la pression externe (pleurale). Pour connaître la pression alvéolaire, on se contente de mesurer la pression buccale en l'absence de débit dans les voies aériennes. La pression pleurale est obtenue par la mesure de la pression œsophagienne dont les variations peuvent être considérées comme équivalentes à celles de cette pression pleurale (Fig. 7.5).

Les paramètres de la courbe P-V pulmonaire qui permettent d'évaluer la distensibilité sont:

- la *compliance*: c'est la pente $\Delta V / \Delta P$ dans la partie linéaire de la relation. Elle

est de l'ordre de 0,2 l/cmH₂O pour un sujet jeune. Le poumon est très facilement distensible;

- la *pression maximale de rétraction pulmonaire*: c'est la pression transpulmonaire (alvéolaire moins pleurale) lors de l'inspiration maximale. Elle est de l'ordre de 30 cmH₂O.

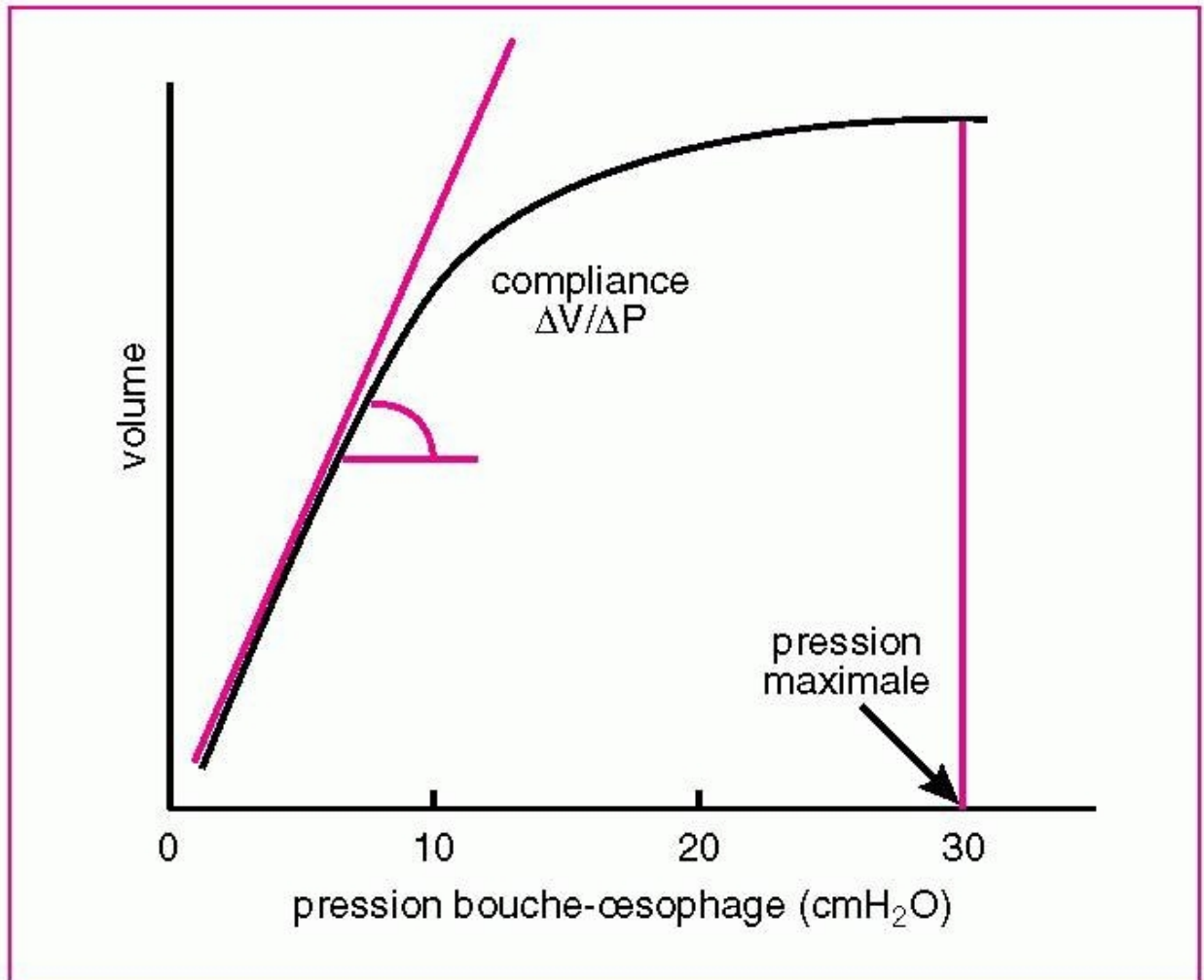


Figure 7.5 Courbe pression-volume pulmonaire.

Distensibilité pulmonaire

Le poumon est constitué de plusieurs centaines de millions d'alvéoles. Deux éléments peuvent être, sur le plan mécanique, considérés comme responsables de la pression de rétraction élastique alvéolaire:

- le tissu pulmonaire proprement dit;
- l'interface entre le gaz alvéolaire et le tissu pulmonaire.

Tissu pulmonaire

La charpente pulmonaire est constituée par un réseau de fibres interconnectées entre elles et fixées à la fois au tissu conjonctif pleural et à celui qui entoure les vaisseaux et les bronches hilaires.

Ces fibres sont composées de *protéines de structure*: élastine, collagène, glycoprotéines, protéoglycanes. La bonne qualité de l'élasticité pulmonaire est assurée par un équilibre précis entre ces différents constituants.

L'élastine a été particulièrement bien étudiée. Son intégrité peut être altérée par un système de protéases, au premier rang desquelles se trouve l'élastase des polynucléaires neutrophiles (dont le rôle est essentiel dans la défense du poumon contre les agressions, notamment microbiennes). Face à ces protéases s'opposent des antiprotéases, dont la plus importante est l' α -1-antiprotéase (ou antitrypsine) d'origine hépatique qui limite l'action des protéases. Un déséquilibre de ce système peut aboutir à la destruction de l'élastine: on l'observe par exemple au cours de l'intoxication tabagique, car la fumée de tabac diminue l'activité antiprotéasique et augmente la concentration des protéases. Ce déséquilibre peut créer un emphysème par la destruction des fibres: la distensibilité pulmonaire augmente, ce qui perturbe le fonctionnement mécanique ventilatoire.

Interface

L'intervention de phénomènes de surface dans le comportement élastique pulmonaire a été clairement établie par l'expérience suivante: dans un premier temps, on établit la courbe pression-volume d'un poumon isolé en le gonflant avec de l'air; puis on laisse ce poumon se vider et on le gonfle de nouveau, mais en utilisant un liquide (Fig. 7.6): le poumon se laisse alors distendre beaucoup plus facilement.

L'insufflation du poumon avec du liquide a comme effet d'annuler l'interface air-tissu alvéolaire (équivalent à une interface gaz-eau). Dans ce cas, ne sont mises en jeu que des pressions de rétraction élastique dues au tissu pulmonaire.

Cette expérience prouve que les pressions de rétraction élastique liées directement au tissu pulmonaire n'expliquent qu'une partie de l'élasticité pulmonaire.

Il existe une pression de rétraction due à l'interface gaz alvéolaire - tissu pulmonaire.

En effet, lorsqu'il existe une interface gaz-eau, on observe des forces de surface en rapport avec la tension superficielle qui s'y développe. Si l'on prend l'exemple d'un verre d'eau, l'équilibre des forces est différent selon que la molécule considérée est en plein milieu du verre ou à sa surface. Dans le premier cas, l'attraction des autres molécules d'eau est équivalente dans les trois dimensions de l'espace et la résultante est nulle. En revanche, la molécule située à la surface n'est attirée que par les molécules situées en dessous et latéralement: la résultante est dirigée vers le bas. Il en est de même pour toutes les molécules de surface: elles forment donc une sorte de pellicule qui comprime l'intérieur du liquide. Pour augmenter l'aire de l'interface, la tension de cette pellicule superficielle doit être vaincue par un apport d'énergie. Le rapport entre cette énergie et l'augmentation d'aire qui en résulte est appelée *tension superficielle*.

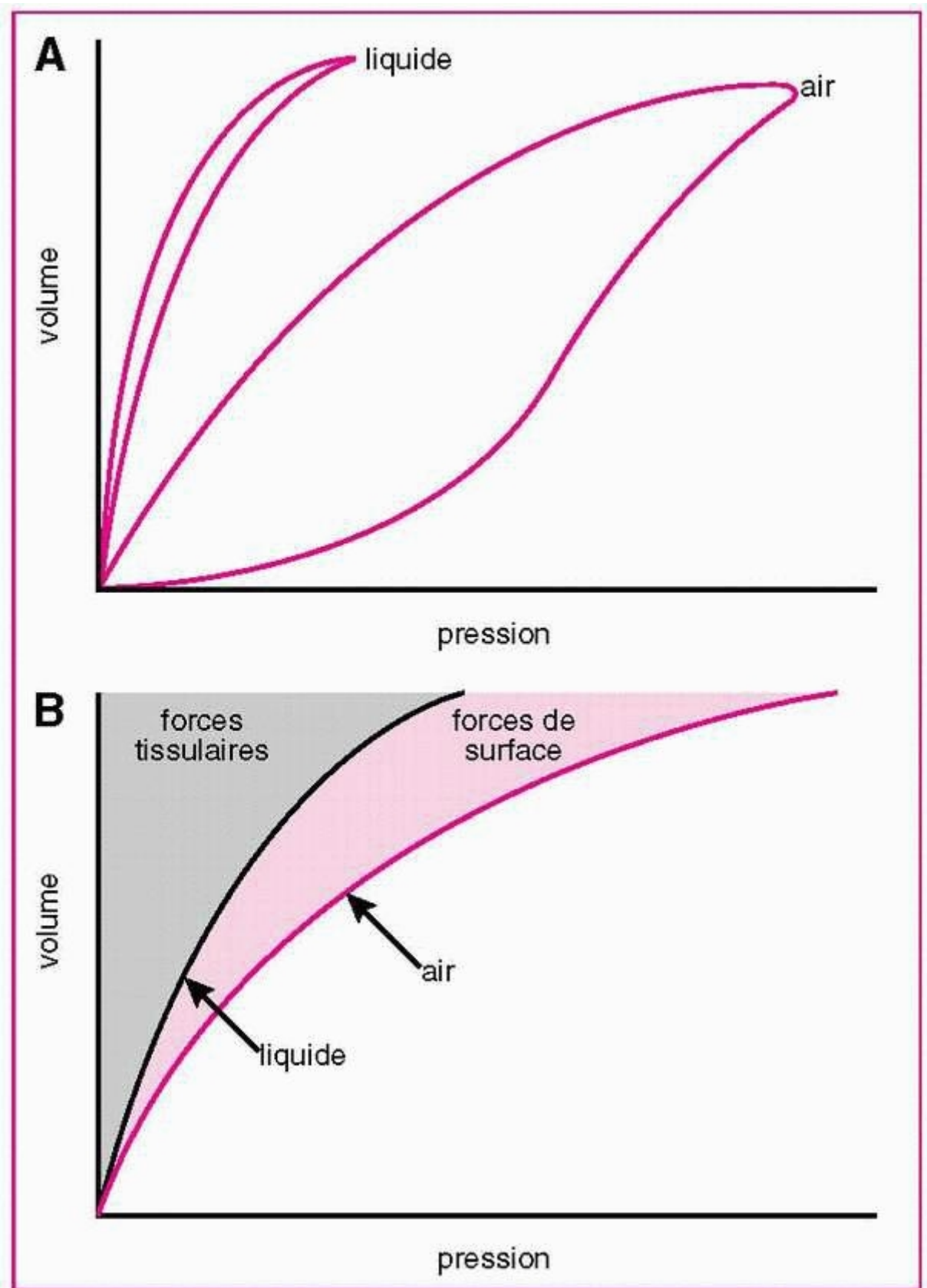


Figure 7.6 A. courbes volume-pression pour un poumon rempli d'air et pour un poumon rempli de liquide. Dans ce dernier cas, il existe une hystérésis de la courbe, les pressions nécessaires à l'insufflation étant plus grandes que celles observées pour l'exsufflation; B. représentation schématique de la contribution

des forces tissulaires (grisé) et des forces de surface (vert).

Les liquides polaires, pour lesquels les forces de liaison intermoléculaires sont importantes, ont des tensions superficielles plus élevées que les liquides non polaires. La tension de surface au niveau d'une interface gaz-eau est donc élevée: il est donc inconcevable que le poumon puisse fonctionner dans de telles conditions. Un agent tensioactif est présent sur cet interface: c'est le *surfactant* et sa fonction permet d'abaisser considérablement cette tension de surface. Le surfactant se comporte comme un film superficiel étalé à la surface des alvéoles. Ce *détergent* est caractérisé par une extrémité polaire hydrophile, qui assure l'ancrage de la molécule à la surface de l'eau, et une extrémité non polaire hydrophobe. Ces extrémités non polaires interrompent l'attraction polaire exercée par les molécules d'eau: c'est ainsi qu'est abaissée la tension de surface.

Composition, synthèse et sécrétion du surfactant (Fig. 7.7)

Le surfactant est synthétisé par des cellules épithéliales alvéolaires: les pneumocytes de type II.

La séquence du stockage intracellulaire, de la libération du surfactant et de ses mouvements à la surface alvéolaire, est complexe.

- les précurseurs du surfactant sont apportés aux cellules épithéliales par l'intermédiaire du système vasculaire et par diffusion au travers de l'endothélium capillaire. Après un passage par le complexe golgien, la synthèse suit des étapes successives dans le réticulum endoplasmique du pneumocyte II. Les *corps lamellaires* ainsi formés sont excrétés dans la lumière alvéolaire;
- après la libération dans l'alvéole, le surfactant prend la forme d'un réseau: la *myéline tubulaire*, qui se situe dans la sous-phase. C'est ainsi qu'existe un véritable réservoir de matériel tensioactif;

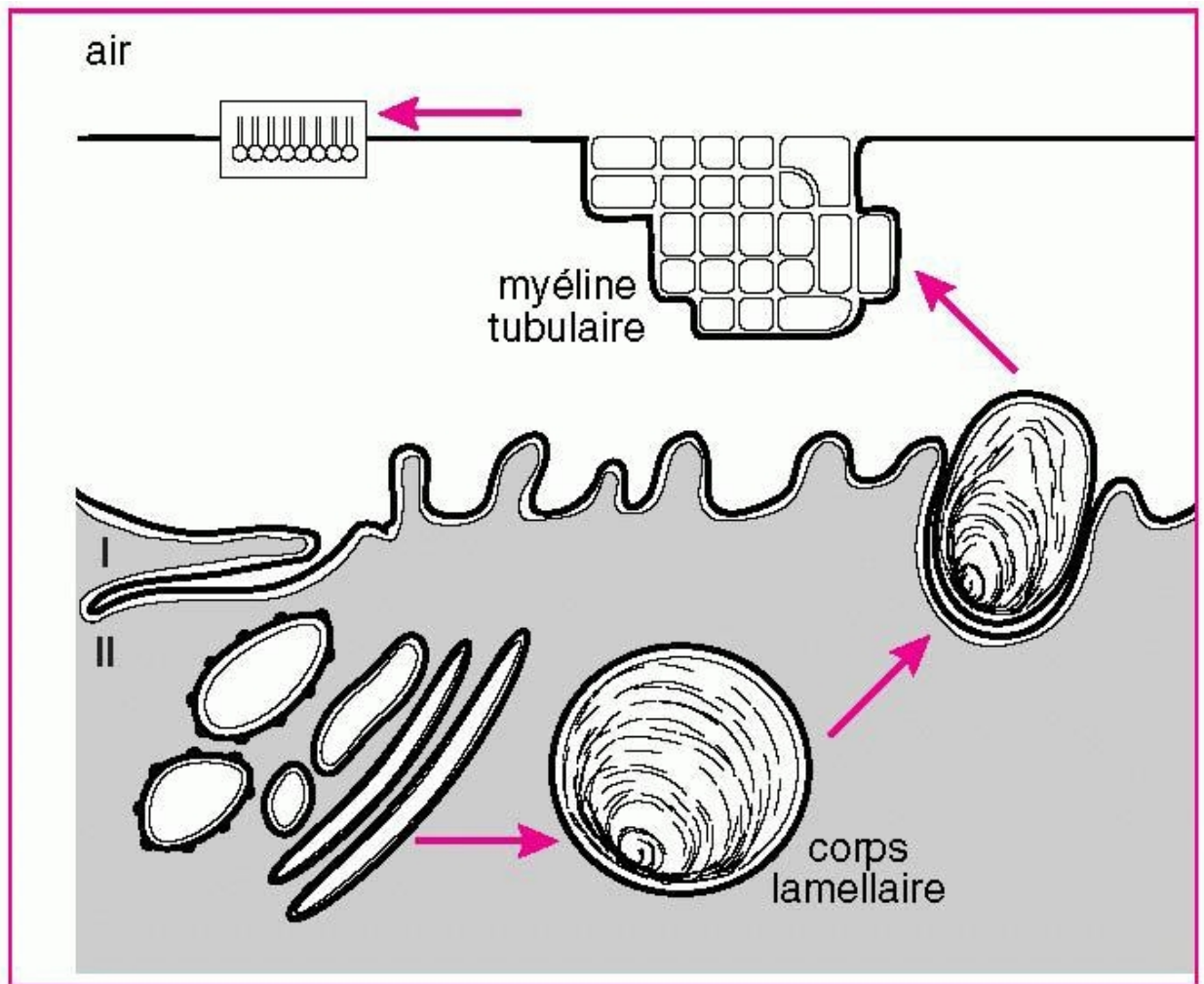


Figure 7.7 Représentation schématique du cycle de formation du surfactant. Le matériel contenu dans les corps lamellaires se trouve, après sécrétion, sous la forme d'un réseau de myéline tubulaire, avant de s'étaler à la surface alvéolaire. La synthèse de surfactant s'opère dans les pneumocytes II.

- la dernière étape est l'incorporation du matériel tensioactif dans la couche monomoléculaire qui est à l'interface avec l'air pour former le *film de surface*.

Le terme de surfactant désigne un mélange complexe de substances tensioactives (c'est-à-dire capable d'abaisser une tension de surface) (Fig. 7.8), comprenant principalement des phospholipides (85%) et des protéines (13%).

Les *phospholipides* sont sous forme saturée pour les 2/3 et sous forme insaturée pour 1/3. Le composé principal est la phosphatidyl choline (3/4 des lipides), essentiellement sous sa forme dipalmitoyl (DPPC). À l'état isolé, le DPPC est sous forme quasi cristalline; des lipides neutres permettent sa fluidification. Du phosphatidylglycérol est également présent et il est quasi spécifique du surfactant.

Le DPPC possède un pôle hydrophobe (dirigé vers le gaz alvéolaire) et un pôle hydrophile (dirigé vers la cellule). Cette orientation de la molécule permet de constituer un film de surface relativement rigide et permet d'éviter que ne se collabent les espaces aériens (propriété anti-mouillante).

Parmi les protéines existent des protéines spécifiques du surfactant. Elles ont un rôle essentiel dans la fonction et le métabolisme de ce dernier. Lorsqu'on met du surfactant en présence de trypsine, une enzyme détruisant les protéines, ses propriétés de diminution de la tension de surface sont moindres. L'importance de ces protéines dans la fonction du surfactant est bien mise en évidence par le fait qu'un surfactant artificiel est plus efficace lorsqu'elles sont ajoutées aux phospholipides.

Quatre protéines ont été individualisées (*surfactant protein* ou SP): les glycoprotéines SP-A (les plus abondantes) et SP-D, et les petites protéines hydrophobes, SP-B et SP-C.

SP-A, SP-B et SP-C ont pour fonction essentielle de concourir à l'élaboration des diverses formes fonctionnelles du surfactant, de diriger les phospholipides à l'interface alvéolaire sous une forme efficace et de les y maintenir. De plus, plusieurs données expérimentales suggèrent que SP-A et SP-D jouent un rôle important dans les processus de défenses contre les infections, dans le poumon, notamment en contrôlant la fonction de bactéricidie du macrophage.

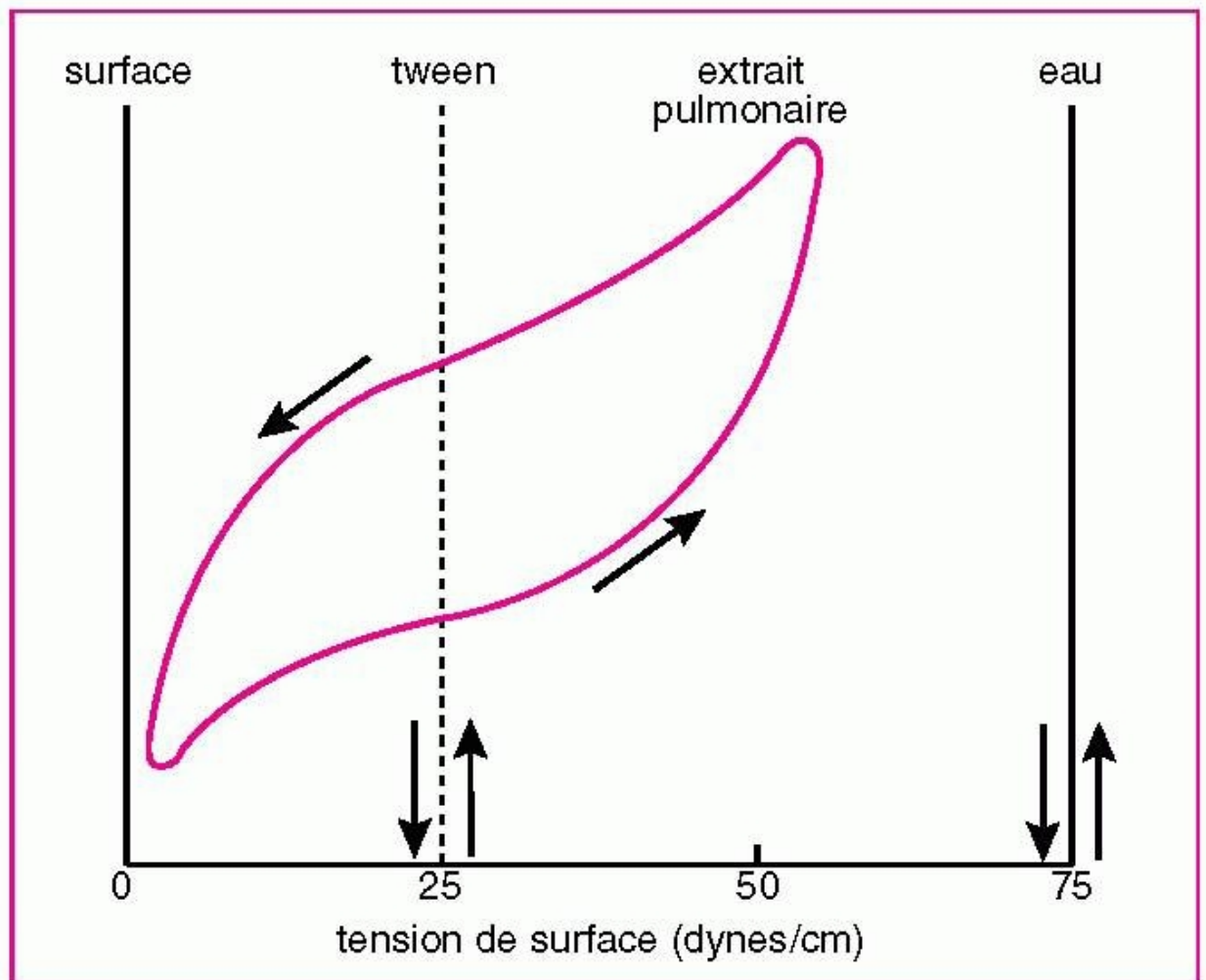


Figure 7.8 Évolution de la tension de surface en fonction de la surface et pour différents interfaces: air-eau (trait vertical continu), air-agent tensioactif (tween) (trait discontinu), air-surfactant (courbe). Noter l'existence d'une hystérésis pour

cette dernière courbe. Une caractéristique essentielle de la courbe du surfactant est que les tensions de surface sont d'autant plus petites (témoignant d'une grande efficacité du surfactant) que la surface est petite (c'est-à-dire que les molécules tensioactives sont concentrées).

Les pneumocytes II libèrent le surfactant qui se répartit alors sur la surface alvéolaire. À partir du réservoir extracellulaire de myéline tubulaire, le film de surface s'adsorbe avec une composition mixte de phospholipides saturés et insaturés.

Ce surfactant s'adapte à la taille alvéolaire. Le principal composant du film, le DPPC, est sous forme quasi solide à la température normale du corps et résiste ainsi à la compression liée aux forces de surface. Pendant l'expiration, alors que la surface diminue, la plupart des composés lipidiques autres que le DPPC (composés insaturés plus fluides) sont expulsés, laissant une structure quasi cristalline, très stable, qui peut maintenir une tension de surface voisine de 0 pendant un temps très long: la stabilisation des espaces aériens terminaux devient indépendante de la taille alvéolaire.

Le recrutement des autres composants intervient pendant l'inspiration, lorsque la tension de surface augmente de façon transitoire au-dessus de sa valeur d'équilibre, et le surfactant est alors adsorbé dans le film présent à l'interface dans une forme quasi liquide.

La tension de surface alvéolaire varie donc tout le long du cycle respiratoire.

Contrôle de la sécrétion de surfactant

La synthèse de surfactant ne se met en route que dans les dernières semaines de la vie fœtale.

Vers la fin de la gestation, la concentration sanguine des glucocorticoïdes augmente et favorise ainsi le développement pulmonaire. Comme pour les autres organes, le complexe stéroïde-récepteur cytoplasmique induit des synthèses protéiques. L'administration de glucocorticoïdes accroît la synthèse des enzymes qui contrôlent la synthèse du surfactant. Les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans ce contrôle.

Les sympathicomimétiques β -agonistes, l'AMP cyclique et les inhibiteurs des phosphodiésthérases sont des substances qui stimulent la sécrétion.

Chez les prématurés, un risque de détresse respiratoire existe donc du fait de ce déficit en surfactant. Cette détresse respiratoire (maladies des membranes hyalines, MMH) se caractérise par l'existence de territoires alvéolaires collabés, c'est-à-dire demeurant fermés durant tout le cycle respiratoire, et qui sont ainsi responsables d'une oxygénation du sang gravement insuffisante.

L'administration intratrachéale de surfactant fait maintenant partie du traitement standard des MMH du nouveau-né.

Hyperventilation

On observe une augmentation de la quantité de surfactant présente à la

surface alvéolaire lors d'une augmentation de la ventilation: ceci peut être la conséquence de la distension des pneumocytes II ou d'un changement de pH local. Une hypothèse prête au soupir, qui est en fait une augmentation périodique de la ventilation, la fonction de redistribuer sur la surface alvéolaire du surfactant fonctionnel provenant des pneumocytes II.

Catabolisme

En situation d'état stable, il existe un équilibre entre la sécrétion de surfactant dans l'alvéole et son retrait. Le temps de renouvellement des lipides du surfactant alvéolaire est de l'ordre de 5-10 h.

Les macrophages alvéolaires peuvent phagocyter le surfactant inactivé. Un autre mécanisme contribue à l'évacuation d'une partie du surfactant vers les voies aériennes: c'est *l'escalator mucociliaire*. La moitié environ des phospholipides est cependant recyclée dans les pneumocytes II.

Rôles physiologiques du surfactant

Diminuer globalement la tension de surface

Il y a ainsi une économie d'énergie lors de la mobilisation du poumon. Cette fonction est essentielle pour assurer des conditions favorables aux muscles ventilatoires.

Permettre la coexistence d'alvéoles de taille différente: stabilisation alvéolaire

La pression régnant à l'intérieur de l'alvéole est, selon la loi de Laplace, proportionnelle à T/r où T est la tension de surface, et r le rayon de courbure.

La taille des différentes alvéoles, et donc r , varie au sein du poumon: si la tension de surface T était identique pour toutes les alvéoles, les petites alvéoles (pression élevée) se videraient dans les grosses (pression basse).

Le surfactant adapte T à r et permet de maintenir égales les pressions intra-alvéolaires.

En fait, l'importance de ce rôle du surfactant est discuté: les alvéoles ne se présentent en fait pas comme un ensemble de petites sphères indépendantes les unes des autres, mais comme un réseau où les parois alvéolaires sont soumises sur leur deux faces aux forces de surface; la loi de Laplace n'est plus utilisable aussi simplement.

Cependant le surfactant a clairement un rôle anti-atélectasie (voir plus haut).

Permettre au poumon de rester «sec»: l'homéostasie du liquide alvéolaire

Les vaisseaux sanguins, présents dans les parois alvéolaires comme dans les espaces où se rejoignent plusieurs alvéoles, sont soumis aux pressions régnant dans ces espaces interstitiels: or ces pressions sont négatives du fait des forces de surface, et elles tendent donc à faire sortir le plasma des vaisseaux. Ceci devrait entraîner une inondation des alvéoles (œdème pulmonaire), mais le surfactant réduit cette négativité des pressions autour des vaisseaux en

diminuant la tension de surface.

Le surfactant assure l'imperméabilité alvéolaire aux protéines. En cas de déficit chez le prématuré, des membranes hyalines se créent à la surface alvéolaire: elles sont précisément composées de protéines pour l'essentiel.

Autres rôles

D'autres rôles du surfactant ont été décrits:

- inhibition de la formation des radicaux libres de l'oxygène;
- lubrification et écoulement du mucus;
- action antibactérienne.

Différences régionales de ventilation

Le volume du poumon ou d'une région pulmonaire est déterminé, pour une distensibilité donnée, par la valeur de la pression transmurale, c'est-à-dire par la différence entre la pression alvéolaire et la pression pleurale. Lorsqu'on décrit le fonctionnement du poumon dans son ensemble, on admet que la pression pleurale est uniforme tout autour du poumon. Mais, dans ce cas de figure, toutes les régions pulmonaires seraient alors distendues de façon identique.

En fait, sous l'effet de la gravité qu'implique le poids du tissu pulmonaire, il existe, chez le sujet debout, un gradient de pression pleurale selon un axe vertical, donc depuis les sommets pulmonaires jusqu'aux bases. La pression pleurale est donc plus négative aux sommets qu'aux bases. Comme la pression alvéolaire est égale à la pression barométrique (dans des conditions d'absence de débit dans les bronches et avec la glotte ouverte), la pression transmurale est par conséquent plus grande aux sommets par rapport aux bases.

Les alvéoles des bases pulmonaires sont moins distendues que les alvéoles des sommets, chez le sujet assis ou debout.

Du fait de la gravité, la pression pleurale est plus négative au sommet pulmonaire. Les alvéoles du sommet sont donc plus distendues et se trouvent ainsi sur une partie de la courbe volume-pression où la compliance est basse (Fig. 7.9). Lorsque la pression transpulmonaire passe, au cours de l'inspiration, de 10 cmH₂O à, par exemple, 12,5 cmH₂O, l'augmentation de volume est inférieure à ce qu'elle est pour les alvéoles de la base où la pression transpulmonaire passe de 2,5 cmH₂O à 5 cmH₂O.

Les alvéoles des bases pulmonaires bénéficient d'une ventilation supérieure à celle des alvéoles des sommets, chez le sujet assis ou debout.

Pour un sujet couché, le même raisonnement peut être appliqué en considérant les zones déclives. Si le sujet est en décubitus dorsal, les zones pulmonaires dorsales ont un petit volume et seront, en cas d'anomalie du surfactant par exemple, plus susceptibles de se collaber (atélectasies).

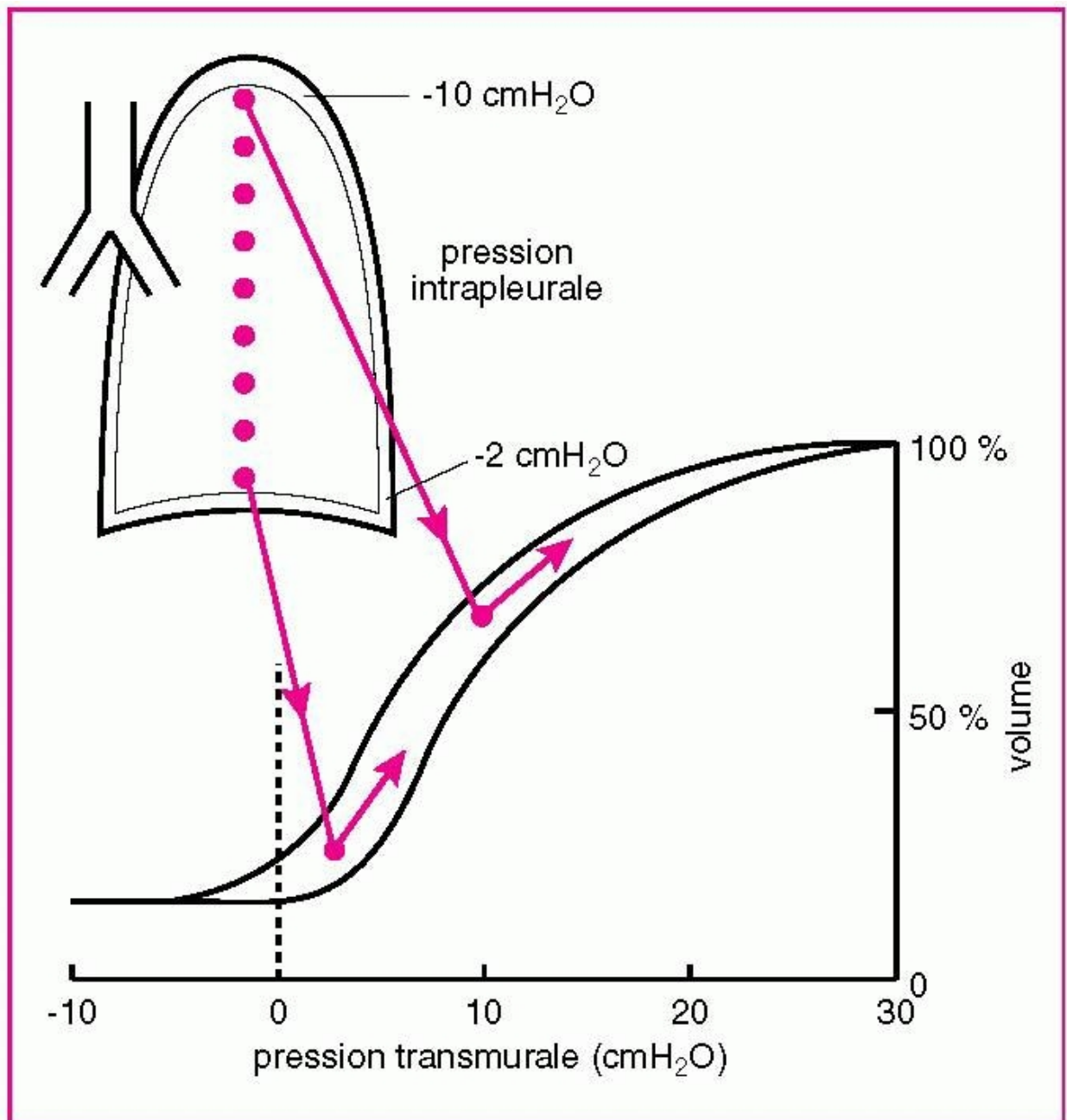


Figure 7.9 L'hypothèse de départ admet que la courbe volume-pression est identique pour tous les territoires pulmonaires, lorsqu'on exprime les volumes en % du volume maximal. Les deux alvéoles, du sommet et de la base, sont situées sur la même courbe mais à deux niveaux de volume différents.

Plèvre

La plèvre se compose de deux sacs qui enveloppent chacun des deux poumons. Chaque sac est composé d'un feuillet viscéral solidaire du poumon, et d'un feuillet pariétal solidaire de la paroi thoraco-abdominale. Ces deux feuillets se rejoignent pour former un sac fermé. La vascularisation des deux feuillets est différente; celle du feuillet pariétal est de type artériel systémique alors que l'essentiel de la vascularisation du feuillet viscéral provient de l'artère pulmonaire.

Les deux feuillets de la plèvre glissent l'un sur l'autre; ils restent accolés tout au long des mouvements ventilatoires grâce à des mécanismes de réabsorption des gaz et liquides présents dans la cavité.

La réabsorption des gaz s'opère parce que la somme des pressions partielles des gaz dissous dans le sang veineux et les tissus interstitiels est sub-atmosphérique. Comme il sera détaillé dans le chapitre sur les échanges gazeux, cette somme est d'environ 60 mmHg inférieure à celle présente dans le sang artériel. Le gaz intrapleurale sera donc absorbé vers le feuillet viscéral. En cas de pneumothorax partiel, ce phénomène suffit parfois à la résorption spontanée de ce gaz.

La cavité pleurale ne contient que quelques millilitres de liquide. Les premiers signes radiologiques d'un épanchement pleural n'apparaissent que lorsque le volume de liquide intrapleurale dépasse 5 ml. Les forces permettant la réabsorption de ce liquide suivent les règles des échanges liquidiens qui seront vues dans le chapitre sur la circulation pulmonaire. Ce liquide présent en faible quantité sert de lubrifiant, et permet aux poumons de se déplacer facilement par rapport à la paroi.

Les forces élastiques développées par le poumon et la paroi thoraco-abdominale, ainsi que les mécanismes de réabsorption des gaz et liquides pleuraux, sont responsables d'une pression pleurale inférieure à la pression atmosphérique.

Retour au début

VOIES AÉRIENNES: LA «TUYAUTERIE»

Pour conduire le gaz depuis l'atmosphère jusqu'aux alvéoles, le système de tuyauterie comprend:

- les voies aériennes supérieures (nez, bouche, pharynx, larynx) (Fig. 7.10);
- le système bronchique.

Ces différentes structures ne permettent le passage des gaz qu'au prix de la dissipation d'une énergie de type résistif. Les voies aériennes ne sont cependant pas des conduits inertes: elles jouent un rôle essentiel dans les échanges thermiques et, comme il sera vu plus loin, dans les phénomènes d'épuration des particules étrangères.

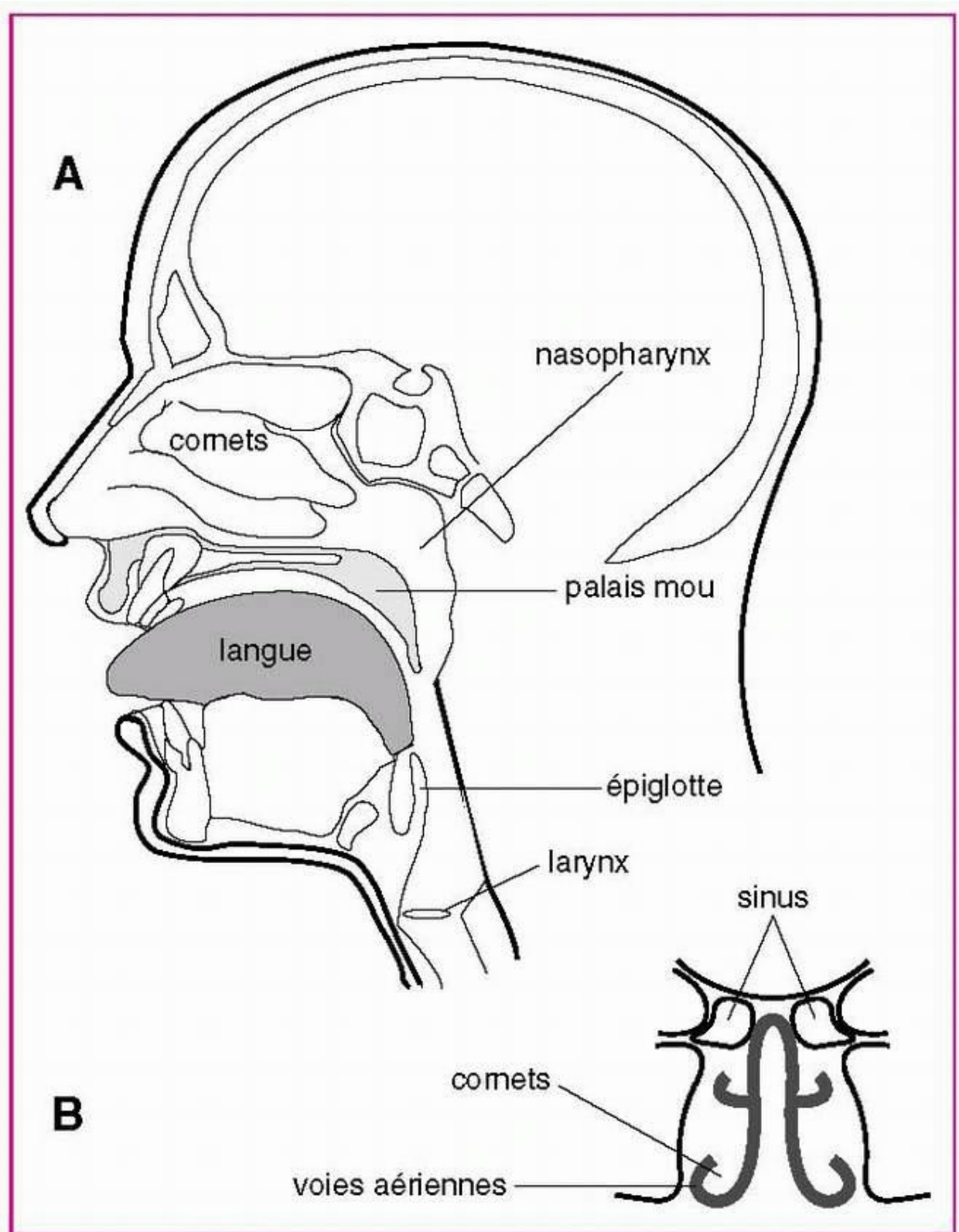


Figure 7.10 A. coupe sagittale de la tête décrivant l'anatomie des voies aériennes supérieures; B. coupe transverse du nez montre les replis de la muqueuse (cornets) qui rétrécissent le passage et augmentent la surface d'échange.

Voies aériennes supérieures

Nez

En ventilation calme, un sujet normal ventile par le nez. Bien que le volume aérien du nez soit petit (20 cm^3), les replis de la muqueuse (cornets) créent une large surface de contact (160 cm^2): le nez est l'élément fondamental du système de *conditionnement du gaz en température et humidité*, servant d'intermédiaire entre l'atmosphère où le gaz est relativement sec et froid et les alvéoles où le gaz est à 37°C et saturé en vapeur d'eau. Ce conditionnement du gaz est indispensable pour éviter de créer des lésions de la muqueuse bronchique.

À l'*inspiration*, le gaz est saturé en vapeur d'eau et a atteint la température du corps lorsqu'il pénètre dans les bronches souches ou lobaires.

À l'*expiration*, une partie de l'eau présente sous forme de vapeur dans le gaz est retenue au niveau du nez, qui est également réchauffé. Il y a ainsi une importante économie d'énergie.

La disposition anatomique qui rend le nez efficace en tant que système de conditionnement d'air (passage étroit entre les nombreux replis de la muqueuse) crée également une grande *résistance à l'écoulement* du gaz. La bouche offre une résistance bien moindre, mais ne permet ni le réchauffement ni l'humidification du gaz. Lors de la ventilation calme, un sujet normal accepte le travail supplémentaire qu'offre la ventilation par le nez. Cependant, en cas d'exercice musculaire maximal, la ventilation peut devenir buccale afin de diminuer le travail qui devient nécessaire pour mobiliser les grands débits d'air observés lors de l'hyperventilation d'exercice.

Chez le nouveau-né, la morphologie des voies aériennes supérieures fait que la résistance nasale est plus faible que la résistance buccale: le nouveau-né ventile normalement toujours par le nez. Une obstruction nasale est donc mal supportée.

Pharynx

Zone de passage commune aux aliments et à l'air, le pharynx se caractérise par la richesse des muscles (et de leur innervation) contrôlant le mouvement des différentes structures: plus de 20 muscles différents sont présents dans la petite zone qui va des choanes à l'épiglotte.

Lors de l'inspiration, le diaphragme crée des *pressions négatives* dans les voies aériennes pour y faire pénétrer l'air. Dans le pharynx, ces pressions négatives peuvent entraîner un véritable *collapsus* mettant en contact les parois antérieure, postérieure et latérale. Ce collapsus pourrait survenir pour des pressions aussi faibles que $-1,5 \text{ cmH}_2\text{O}$ lors du sommeil au cours duquel l'activité des muscles pharyngés diminue.

Les muscles *du pharynx* sont essentiels pour éviter ce phénomène d'obstruction des voies aériennes: ils *rigidifient le pharynx lors de l'inspiration*.

L'importance des muscles des voies aériennes supérieures apparaît évidente lors du hoquet. Une puissante contraction diaphragmatique survient alors qu'il n'y a

pas contraction simultanée de ces muscles. Il y a ainsi effort inspiratoire contre une obstruction, et donc absence d'inspiration malgré la contraction du diaphragme.

L'augmentation simultanée et proportionnelle de l'activité du diaphragme et de celle des muscles des voies aériennes supérieures est nécessaire pour assurer une inspiration correcte.

Les centres de commande de ces muscles des voies aériennes supérieures sont les mêmes que ceux des muscles respiratoires.

De nombreux facteurs influencent l'activité des muscles des voies aériennes supérieures:

- une pression négative dans les voies aériennes supérieures est un stimulus excitateur de ces muscles. Or cette même pression négative est un facteur d'inhibition des muscles de la paroi thoracique: ces effets coordonnés s'opposent donc à l'obstruction des voies aériennes supérieures;
- l'hypoxie et l'hypercapnie augmentent l'activité des muscles des voies aériennes supérieures (conjointement à celle du diaphragme) par l'intermédiaire des chémorécepteurs;
- la substance réticulée du tronc cérébral envoie des stimulus excitateurs qui sont maximaux au cours de la veille et qui disparaissent au cours du sommeil.

L'étude du pharynx est actuellement en plein essor pour tenter d'expliquer plusieurs types de pathologies:

- les fausses routes alimentaires;
- les apnées du sommeil chez l'adulte, et peut-être aussi du nouveau-né.

La stabilité du pharynx dépend également des *conditions anatomiques*. La morphologie et la position du voile du palais comme de la partie postérieure de la langue sont des facteurs déterminants dans la survenue d'obstructions partielles ou complètes des voies aériennes supérieures au cours du sommeil. La position de décubitus dorsal favorise la fermeture pharyngée au niveau de la base de la langue.

Larynx

Le larynx agit comme une valve qui empêche les aliments de pénétrer dans la trachée.

C'est aussi une zone de rétrécissement et donc de résistance à l'écoulement du gaz. L'ouverture glottique lors de la ventilation est normalement assez large, et elle est contrôlée par des muscles; lors d'une paralysie des cordes vocales, la résistance laryngée augmente.

Le larynx est bien sûr impliqué dans la phonation: si la hauteur et le timbre du son dépendent des vibrations des cordes vocales, son intensité est liée à la pression du gaz sous-glottique. Les ordres de grandeur de cette pression

s'échelonnent de moins de 10 cmH₂O pour la voix d'une conversation habituelle, vers 50 cmH₂O pour un enseignant faisant son cours, atteignant 200 cmH₂O au cours d'un effort de chant à grande puissance.

Le larynx semble être un organe effecteur important pour le contrôle de la ventilation. Ainsi, chez le nouveau-né, il permet de freiner le débit gazeux expiratoire et donc de maintenir un volume pulmonaire télé-expiratoire satisfaisant.

Enfin, le larynx est le point d'arrimage supérieur de la trachée: le cartilage cricoïde est le seul anneau cartilagineux complet autour de la trachée. Il est capable à lui seul de maintenir ouverte la trachée au cours d'inspirations forcées pendant lesquelles la pression intratrachéale est nettement sub-atmosphérique.

Arbre bronchique

Morphologie

Le réseau bronchique ressemble à un arbre renversé (Fig. 7.11): la trachée correspond au tronc et les petites bronches aux branches fines.

La trachée mesure environ 12 cm de long, soit la moitié de la distance larynx-alvéoles. Son diamètre est approximativement de 2 cm et sa section de 3 cm². À partir de la carène, les bronches naissent par divisions successives. On distingue, sur le plan physiologique, deux zones:

- les voies aériennes centrales, c'est-à-dire la zone qui s'étend jusque vers la dixième division (bronches souches, lobaires, segmentaires, sous-segmentaires, petites bronches). Le diamètre de chaque bronche de dixième génération est de 1-2 mm: cependant, elles sont environ au nombre de 1000 et elles totalisent une section équivalente d'environ 10 cm². Une armature cartilagineuse bronchique est présente dans toute cette zone;
- les petites voies aériennes, ou voies aériennes périphériques, comprennent les bronchioles, les bronchioles terminales, les bronchioles respiratoires et les canaux alvéolaires: on assiste aussi dans cette zone à une diminution du diamètre (jusqu'à 0,5 mm) mais surtout à une multiplication des conduits bronchiques (jusqu'à un million). La section équivalente est alors de l'ordre de 1 m². Dans cette zone, il n'y a pas de cartilage, mais un muscle lisse entoure plus ou moins complètement les voies aériennes.

	Diamètre (mm)	Nombre	Section (cm ²)
Trachée	20	1	3
10 ^e génération	1-2	10 ³	10
Canaux alvéolaires	0,5	10 ⁶	10 000

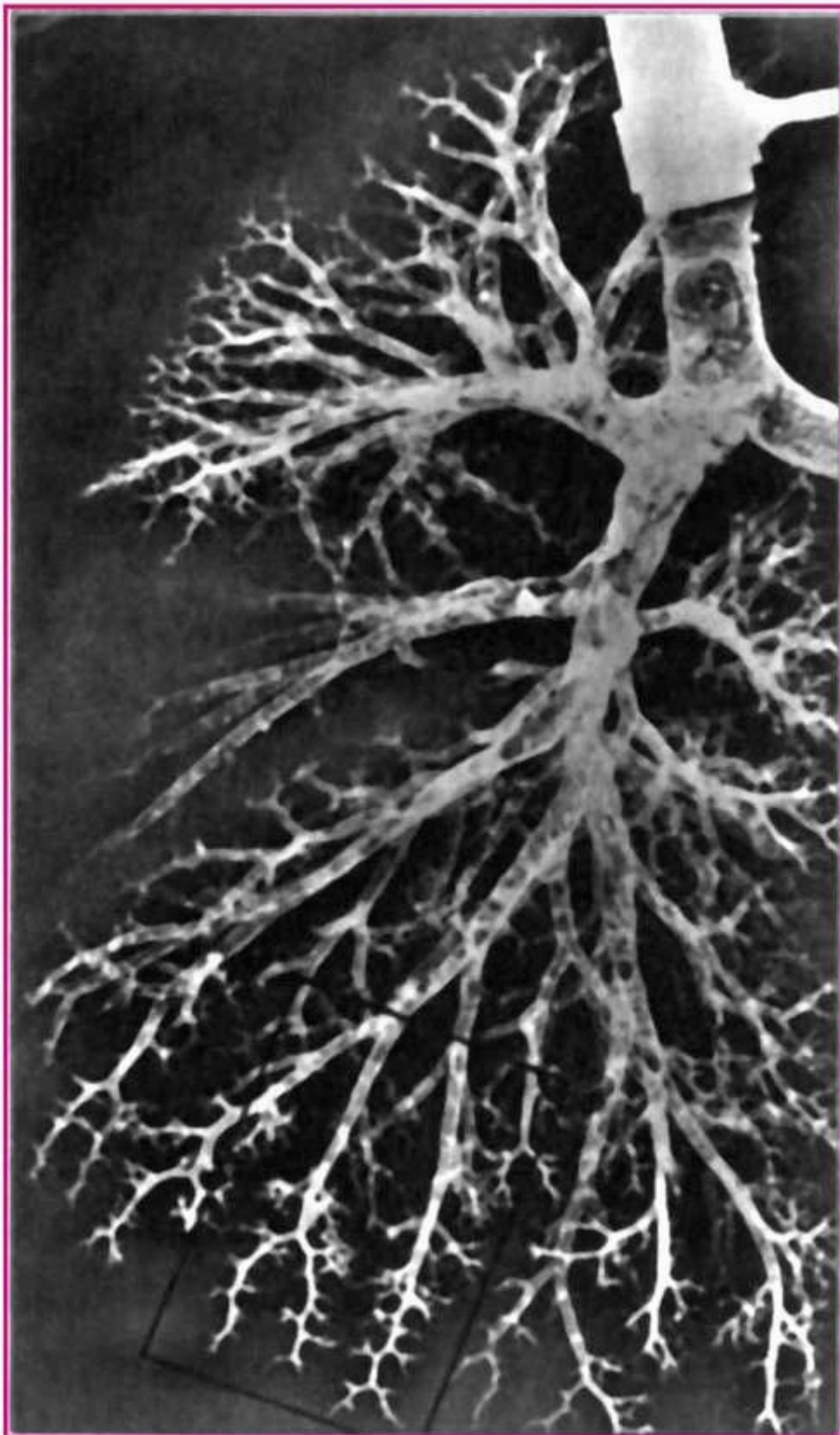


Figure 7.11 Radiographie d'un poumon droit excisé, après insufflation d'un produit radio-opaque dans les voies aériennes. D'après Fraser et Paré, *Diagnosis of diseases of the chest*. Saunders, Philadelphie, 1970; 4.

Relation pression-débit

Sur le plan mécanique, l'arbre bronchique s'assimile à une résistance à l'écoulement des gaz. Cette résistance est quantifiable en établissant la relation entre la pression motrice ΔP (différence entre la pression alvéolaire et la pression buccale) et le débit gazeux ($\dot{V}$).

La relation entre pression et débit dépend:

- des conditions géométriques: plus le diamètre du conduit est petit, plus la résistance est grande;
- des conditions de l'écoulement du gaz. On distingue très schématiquement:
 - l'écoulement *laminaire*, lorsque la vitesse du gaz est petite (il y a alors proportionnalité entre pression et débit: $\Delta P = R \cdot \dot{V}$.)
 - l'écoulement *turbulent*, lorsque la vitesse du gaz est grande (la pression motrice doit alors être beaucoup plus grande pour assurer le débit: $\Delta P = K \cdot \dot{V}^2$)

L'essentiel de la résistance bronchique (80%) provient des voies aériennes centrales, car la section équivalente de cette zone est relativement étroite; en outre, la vitesse du gaz y est relativement grande et l'écoulement peut devenir turbulent.

En revanche, dans les voies aériennes périphériques, l'élargissement considérable de la section équivalente entraîne une résistance faible; l'écoulement y est laminaire.

La résistance des voies aériennes se répartit de la façon suivante:

- 50% voies aériennes supérieures
- 40% trachée et bronches centrales
- 10% bronches périphériques

Ainsi, une augmentation de la résistance des voies aériennes indique vraisemblablement une atteinte, soit des voies aériennes supérieures, soit des voies aériennes centrales.

À l'inverse, une *anomalie des voies aériennes périphériques* (c'est le cas le plus fréquent à la phase de début de la bronchite chronique) peut s'accompagner d'une *résistance normale*.

Caractéristiques mécaniques des bronches

Les bronches ne sont pas des conduits à parois rigides. On peut observer des modifications du diamètre bronchique:

- **actives:** par la contraction du muscle lisse péribronchique: c'est la bronchomotricité qui sera étudiée en détail plus loin.

- **passives:**

de nombreux facteurs interviennent:

- variations de pression à l'intérieur et à l'extérieur de la lumière bronchique
- existence d'une armature bronchique, surtout lorsqu'elle est cartilagineuse, qui sert à maintenir les bronches ouvertes
- en outre, les bronches étant véritablement enchâssées dans le parenchyme pulmonaire, ce tissu sert de soutien et règle en partie leur diamètre. Le diamètre trachéal peut diminuer de 50% quand le volume pulmonaire passe de la valeur de la capacité pulmonaire totale à celle du volume résiduel. Plus faible est le volume pulmonaire, plus grande est la résistance des voies aériennes. Ainsi, au cours de l'obésité, la capacité résiduelle fonctionnelle diminue et en conséquence la résistance des voies aériennes augmente, aggravant la gêne des personnes obèses.

L'appréciation de ces modifications du diamètre bronchique est déterminante au cours de la manœuvre d'expiration forcée, qui est une des épreuves essentielles de l'exploration fonctionnelle respiratoire chez l'homme.

Expiration forcée et la relation volume-débit

Puisque les bronches se comportent sur le plan mécanique comme une résistance à l'écoulement des gaz, il semblait logique d'espérer que l'analyse de la relation pression-débit permettrait d'évaluer l'état des bronches. Or nous venons de voir que cette résistance ne renseigne que sur la zone centrale de l'arbre aérien.

Il est néanmoins essentiel d'évaluer la zone des petites voies aériennes, car ses anomalies sont révélatrices d'un grand nombre de pathologies broncho-pulmonaires. Une évaluation précise de l'état bronchique est possible par l'étude des seuls volumes et débits (sans tenir compte des pressions) au cours de la manœuvre d'expiration forcée.

L'analyse théorique de l'expiration forcée a permis de justifier cette approche simple (analyse des seuls débits) et de concevoir de nouveaux instruments d'exploration fonctionnelle pour l'étude de l'obstruction bronchique (Fig. 7.12).

Il existe une compression dynamique des bronches au cours de l'expiration forcée.

Pourquoi?

Une expiration rapide impose un effort des muscles expiratoires: cet effort entraîne une augmentation de la pression pleurale, donc de la pression alvéolaire. Cette pression alvéolaire est la pression motrice qui fait circuler le gaz dans les bronches.

Les bronches intrathoraciques sont soumises à la pression pleurale à l'extérieur de leur paroi. Elles sont en effet enchâssées dans le tissu pulmonaire et la pression pleurale, qui s'applique sur la face externe des alvéoles, s'applique aussi sur les bronches (Fig. 7.13).

L'augmentation de la pression pleurale au cours de l'expiration forcée a comme effet annexe de comprimer les bronches.

La pression intrathoracique créée par les muscles expiratoires s'applique non

seulement sur le poumon mais aussi sur les bronches, ce qui peut entraîner une compression bronchique.

Où?

Il n'y a de compression que lorsque la pression transmurale, c'est-à-dire la différence entre la pression interne à la bronche et la pression externe, devient négative. Ceci ne survient que dans la zone centrale des voies aériennes.

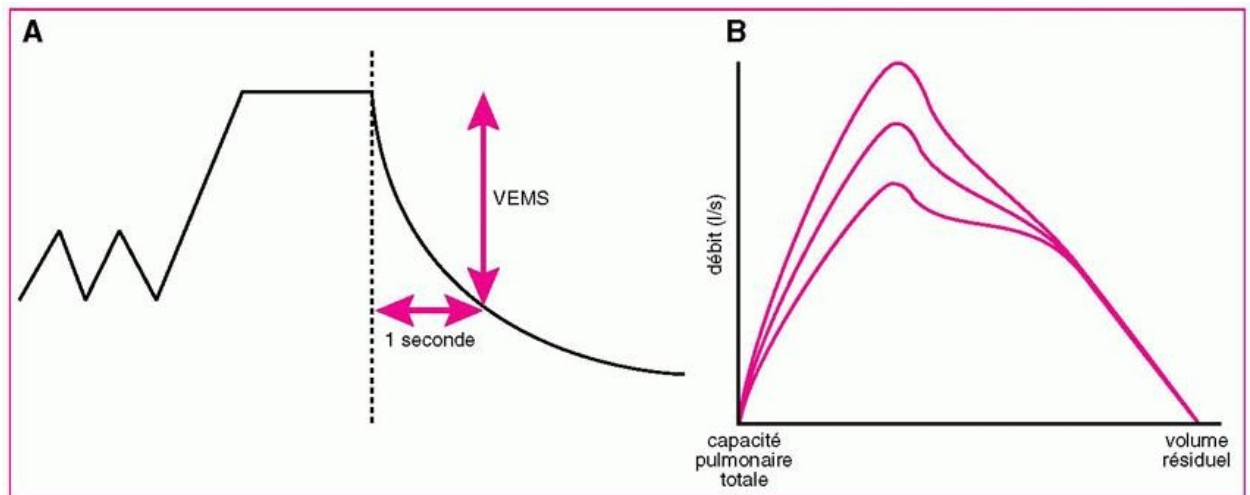


Figure 7.12 Analyse de l'expiration forcée par l'étude des volumes et débits expirés. À gauche, le VEMS (Volume Expiré Maximal par Seconde) est calculé sur une représentation du volume expiré en fonction du temps. À droite, la vitesse du gaz expiré exprimée par le débit, est représentée en fonction du volume expiré. Les différentes courbes correspondent à des efforts différents. Plus l'effort expiratoire est important, plus le débit de pointe augmente. Cependant, les débits de la seconde partie de l'expiration n'augmentent pas avec l'effort: un phénomène de limitation du débit apparaît.

Le segment de l'arbre aérien qui est soumis à la compression dynamique est la zone centrale, trachée et grosses bronches.

Près de l'alvéole la pression intrabronchique est supérieure à la pression pleurale. La pression interne dans l'alvéole dépasse la pression pleurale P_{pl} d'une valeur égale à la pression de rétraction élastique qu'exerce la paroi alvéolaire.

Dans les petites bronches, la pression interne reste proche de la pression alvéolaire car la perte de charge due à l'écoulement y est faible: la pression transmurale est donc positive et la bronche est dilatée (Fig. 7.13).

En revanche, plus loin dans l'arbre bronchique, vers les grosses bronches, la pression interne a nettement diminué et elle devient inférieure à la pression pleurale: la pression transmurale est alors négative et la bronche est comprimée.

Un phénomène de *limitation de débit* résulte de cette compression dynamique des bronches: lorsque le sujet fait des efforts de plus en plus importants lors d'expirations successives, il n'arrive pas à augmenter les débits au

cours de la seconde partie de l'expiration. En effet, lorsque l'effort est important, certes la pression alvéolaire motrice augmente, mais simultanément la pression responsable de la compression bronchique augmente également: le débit ne peut augmenter.

Les débits observés pendant la deuxième partie de l'expiration sont:

- indépendants de l'effort;
- représentatifs de l'état des bronches non comprimées, c'est-à-dire des bronches distales.

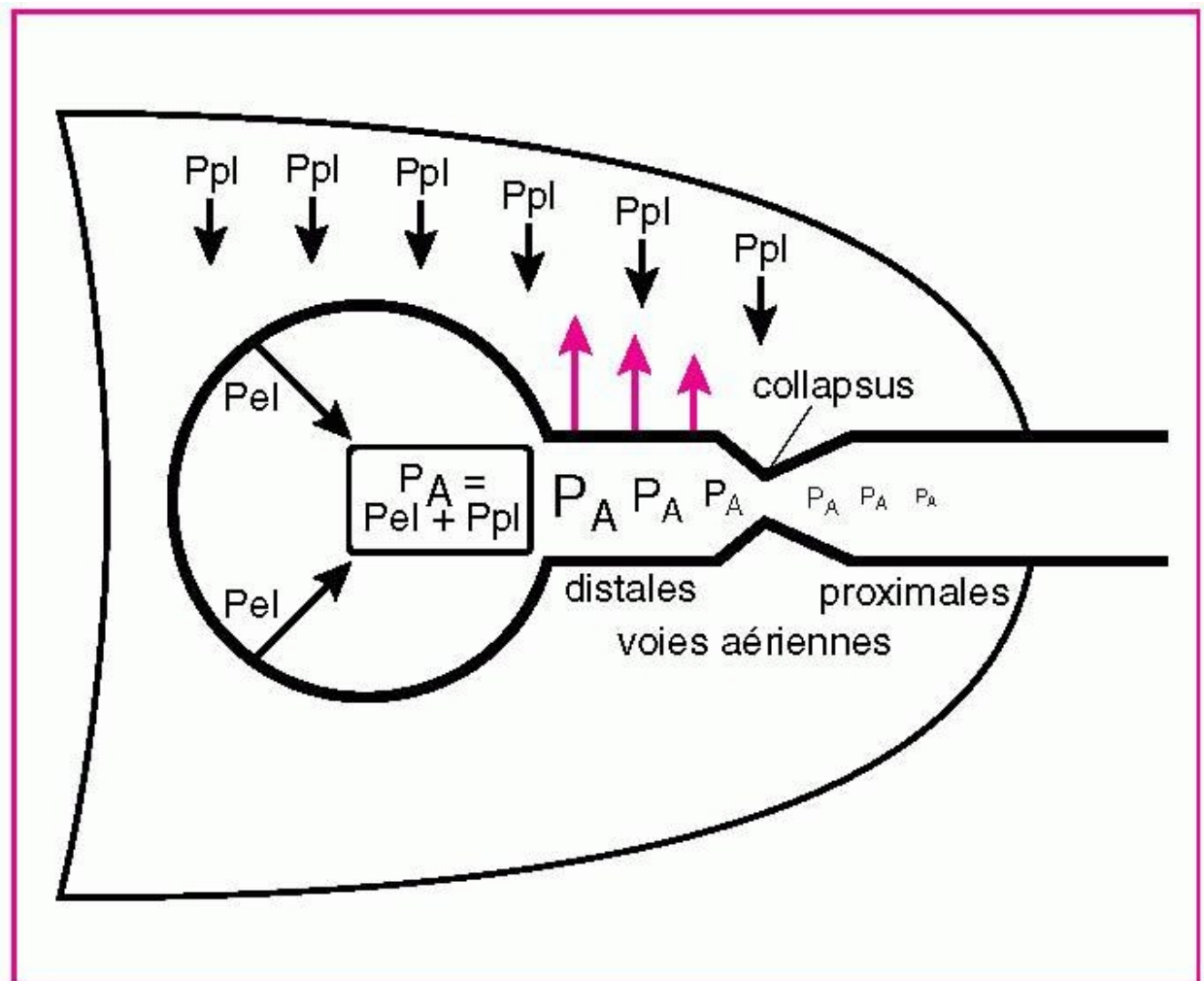


Figure 7.13 Représentation schématique des pressions s'appliquant sur les parois bronchiques au cours de l'expiration forcée. P_{pl} : pression pleurale intrathoracique; P_A : pression alvéolaire; P_{el} : pression de rétraction élastique du poumon. La pression transmurale des bronches est représentée par les flèches vertes. Près de l'alvéole, la pression interne de la bronche est quasiment égale à P_A . Comme P_A est supérieure à P_{pl} (puisque P_A est la résultante de la pression externe à l'alvéole, P_{pl} , et de la pression de rétraction P_{el}), la pression transmurale bronchique tend à distendre la bronche. Plus on s'éloigne de l'alvéole, plus la pression intrabronchique diminue, du fait de la perte de charge liée à l'écoulement: la pression transmurale diminue donc progressivement. Dans les grosses bronches, la pression intrabronchique est devenue inférieure à

la pression pleurale: une compression de la bronche en résulte.

Des index quantitatifs peuvent être obtenus par l'analyse de la courbe débit-volume au cours de l'expiration. Parmi les index les plus fréquemment utilisés, on trouve le débit à 50% de la capacité vitale, le débit lorsque 25% de la capacité vitale restent à expirer, le débit moyen de la miexpiration...

Ces débits renseignent sur l'état des bronches distales.

Retour au début

BRONCHOMOTRICITÉ

Trachée, bronches et bronchioles ne sont pas simplement des tuyaux inertes: le muscle lisse bronchique peut, lorsqu'il se contracte, modifier le diamètre et donc la résistance à l'écoulement gazeux.

La trachée, les bronches principales et lobaires ont une armature cartilagineuse en fer à cheval fermée en arrière par une membrane musculaire. Dans les deux à trois générations suivantes de bronches, le cartilage devient irrégulier et la couche musculaire est importante. Dans les bronchioles, le cartilage devient absent et le muscle lisse représente la plus grande partie de l'épaisseur de la paroi bronchique.

La commande de ce muscle lisse se fait à la fois par voie nerveuse et par voie humorale.

Commande nerveuse

L'innervation des voies aériennes est assurée par les nerfs vagues et les fibres des 4 ou 5 premiers ganglions sympathiques thoraciques. Ces nerfs forment des plexus au niveau des hiles d'où émergent deux réseaux nerveux: péribronchique et périartériel.

L'innervation atteint les bronchioles terminales et se distribue aux éléments suivants:

- muscle lisse bronchique;
- glandes sous-muqueuses;
- vaisseaux bronchiques.

La commande nerveuse des bronches comprend (Fig. 7.14):

- des voies afférentes qui véhiculent des informations de type sensitif et entraînent des modifications du mode ventilatoire et du diamètre bronchique;
- des voies efférentes, système cholinergique et système adrénergique;
- un système non cholinergique non adrénergique qui se caractérise par l'intervention de neuropeptides.

Voies afférentes sensibles

L'innervation sensitive dépend du nerf vague. Les corps cellulaires sont situés dans le ganglion plexiforme.

Il existe dans la paroi des grosses bronches des structures particulières, les corps neuroépithéliaux, où coexistent des terminaisons nerveuses et sensibles: ils seraient sensibles à l'hypoxie. Hormis ces corps neuroépithéliaux, il n'y a pas de structure histologique spécifique mais seulement le départ de fibres sensibles de deux types distingués par les récepteurs dont elle véhiculent l'information: mécanorécepteurs et récepteurs polymodaux.

Mécanorécepteurs

L'élément sensitif est constitué par la réunion de rameaux distribués au contact du muscle lisse de la paroi trachéale et des grosses bronches. Ils sont sensibles à l'étirement et leur activité est modulée par la ventilation calme. Ils sont à adaptation lente, c'est-à-dire que leur activité persiste tant que le stimulus est maintenu.

L'activation de cette voie sensitive est responsable d'une bronchodilatation via l'inhibition de la voie parasympathique motrice.

Récepteurs polymodaux

Leur distribution s'étend sur l'ensemble des voies aériennes, depuis le larynx jusqu'à l'alvéole (récepteurs J près des vaisseaux). Ils sont situés dans l'épithélium ou près des parois vasculaires. Il s'agit de récepteurs à adaptation rapide: ils déchargent rapidement au moment de l'apparition comme de la disparition du stimulus, mais leur décharge décroît rapidement si la stimulation se maintient de manière constante. On distingue:

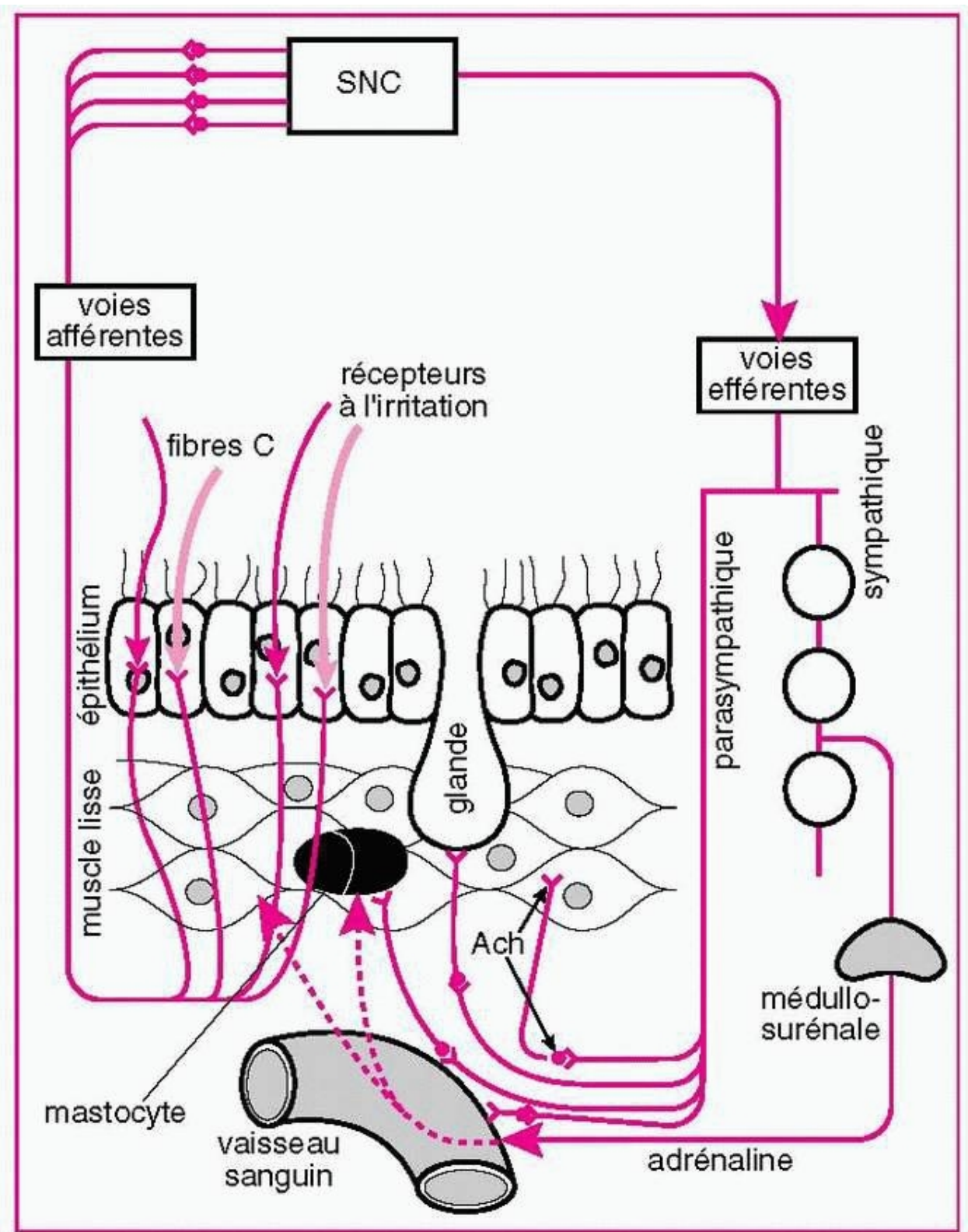


Figure 7.14 Voies réflexes intervenant dans la bronchomotricité. Les voies afférentes, formées des fibres C et des récepteurs sensibles à l'irritation, prennent naissance dans l'épithélium respiratoire. Elles font relais dans le système nerveux central (SNC) et mettent en jeu une voie efférente parasympathique bronchoconstrictrice. Le muscle lisse, les glandes, les mastocytes et les vaisseaux bronchiques sont des effecteurs. La voie sympathique fait intervenir la médullosurrénale et son hormone l'adrénaline:

celle-ci agit sur le muscle lisse, les mastocytes et les vaisseaux bronchiques.

- les fibres B ou récepteurs à l'irritation; de nombreuses fibres myélinisées se ramifient dans l'épithélium des bronches et des bronchioles. La stimulation de ces récepteurs entraîne une bronchoconstriction réflexe.

Ces récepteurs sont sensibles à plusieurs stimulus:

- des *stimuli mécaniques*: lorsqu'on touche l'épithélium bronchiques (intubation d'un sujet pour effectuer une ventilation artificielle, fibroscopie bronchique)
- des *aérosols*, comme la fumée de tabac
- des *stimuli chimiques*: vapeurs toxiques, substances inhalées, comme lors de test de bronchoprovocation à l'histamine par exemple
- *l'air froid et l'air sec*: ils sont incriminés dans le déclenchement de l'asthme à l'effort;

- les fibres C. Elles représentent le plus important contingent de fibres sensibles. Au niveau du larynx, elles peuvent être considérées essentiellement comme des thermorécepteurs. Dans les bronches, elles se caractérisent par leur sensibilité au CO₂. Quant aux récepteurs juxta-capillaires ou récepteurs J, situés dans l'interstitium près des vaisseaux, ils sont sensibles à un engorgement local par sortie d'eau des capillaires: leur excitation explique en partie la bronchoconstriction que l'on observe chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque gauche aiguë.

Tous ces récepteurs envoient des influx vers des centres du bulbe rachidien. La voie de conduction est le nerf vague: il véhicule donc à la fois des voies afférentes et efférentes.

Voies efférentes motrices

Mécanismes cholinergiques

Le système nerveux parasympathique est le support du principal mécanisme nerveux de la bronchoconstriction. Son rôle est important dans le contrôle du tonus bronchomoteur et des sécrétions bronchiques.

Caractéristiques des voies efférentes cholinergiques:

- elles naissent dans le tronc cérébral (noyau du nerf vague);
- le nerf vague achemine l'information jusqu'au relais ganglionnaire qui est situé dans la paroi bronchique;
- ce ganglion est le point de départ final d'un court neurone post-ganglionnaire destiné aux organes cibles, tels que le muscle lisse bronchique et les glandes.

Les fibres cholinergiques se distribuent essentiellement aux voies aériennes centrales, alors que très peu de fibres aboutissent au niveau des bronchioles.

La stimulation cholinergique efférente agit par la libération d'acétylcholine (ACh) par la terminaison nerveuse. L'ACh diffuse rapidement sur la courte

distance qui sépare cette terminaison de la cellule cible, et se fixe sur des *récepteurs muscariniques*. L'atropine, en bloquant ces récepteurs muscariniques, inhibe les effets de la stimulation vagale. La libération d'ACh est contrôlée par le mécanisme de modulation présynaptique. Des récepteurs présynaptiques (sur la terminaison nerveuse cholinergique) de type β -adrénergiques peuvent être responsables d'une inhibition de la libération d'ACh.

Il existe un tonus parasympathique de repos. L'inhalation d'atropine entraîne une bronchodilatation.

De nombreux stimulus sensitifs peuvent influencer le tonus bronchomoteur. Ainsi, les stimulations des *voies aériennes supérieures*, de l'*œsophage*, des *chémorécepteurs*, des *barorécepteurs* peuvent entraîner une bronchoconstriction. De même la stimulation des *fibres vagales afférentes d'origine pulmonaire* (voir ci-dessus) peut être à l'origine d'une bronchoconstriction. L'importance de ces réflexes n'est pas toujours clairement établie en physiologie, mais ils interviennent fréquemment dans des situations pathologiques. Il existe par exemple des asthmes secondaires à des reflux gastro-œsophagiens: lors d'un mauvais fonctionnement du cardia, le contenu acide de l'estomac remonte dans l'œsophage et déclenche un réflexe bronchoconstricteur.

La stimulation parasympathique, en complément de son action sur le muscle lisse bronchique, augmente la sécrétion de mucus par les glandes de la sous-muqueuse. Il est probable que cet effet soit important dans l'obstruction bronchique de type asthmatique.

Mécanismes adrénergiques

Le contrôle adrénergique s'opère de plusieurs manières sur les voies aériennes:

- les *nerfs sympathiques* libèrent la noradrénaline localement au niveau des terminaisons nerveuses;
- la *médullosurrénale* libère dans la circulation générale une hormone, l'adrénaline.

Ces catécholamines agissent sur les récepteurs adrénergiques des cellules cibles des voies aériennes.

Les *nerfs sympathiques pulmonaires* viennent des six segments supérieurs de la moelle dorsale puis font relais dans les ganglions cervicaux moyen et inférieur et dans les quatre ganglions thoraciques supérieurs. Les fibres postganglionnaires passent dans les hiles pulmonaires et s'enchevêtrent avec les fibres cholinergiques pour former des plexus nerveux autour des bronches et des vaisseaux.

Des fibres nerveuses adrénergiques ont été trouvées près des glandes sous-muqueuses et des artères bronchiques, mais il semble que chez l'homme il n'y ait pas d'innervation sympathique du muscle lisse bronchique.

Deux remarques permettent de nuancer l'affirmation quant à l'absence de rôle des nerfs bronchodilatateurs:

- la stimulation électrique d'une bronche précontractée, étudiée *in vitro*, déclenche d'abord une contraction (mécanisme cholinergique) puis est suivie d'une relaxation qui n'est pas affectée par un β -bloquant. Un mécanisme nerveux est donc présent dans la relaxation bronchique, mais il n'est pas de type adrénergique;

- les nerfs adrénergiques peuvent influencer le muscle lisse bronchique de façon indirecte: l'existence de nerfs adrénergiques à l'intérieur des ganglions parasympathiques bronchiques a été démontrée et ils pourraient moduler la transmission cholinergique.

Le rôle de l'innervation sympathique dans le contrôle des vaisseaux bronchiques n'est pas totalement élucidé. Il est possible que les nerfs sympathiques contrôlent leur vasoconstriction.

Les *catécholamines circulantes*: on trouve dans le plasma de la noradrénaline et de l'adrénaline. La noradrénaline provient en fait des terminaisons nerveuses sympathiques d'où elle s'échappe lorsque sa libération est importante: mais elle n'agit pas sur les bronches à concentration physiologique et ne doit être considérée que comme un neurotransmetteur. L'adrénaline est en revanche une hormone circulante, sécrétée par la médullosurrénale. L'adrénaline possède notamment un fort pouvoir β_2 stimulant qui permet son action au niveau du poumon.

Le muscle lisse bronchique possède une grande concentration de récepteurs du système adrénergique. Les récepteurs sont essentiellement de type β_2 : ils sont présents tout le long de l'arbre aérien, depuis la trachée jusqu'aux bronchioles. La stimulation de ces récepteurs déclenche une bronchodilatation par relâchement des fibres musculaires.

Des médicaments à pouvoir adrénergique de type β_2 stimulants ont été synthétisés: ils sont largement utilisés dans le traitement de l'asthme.

Ces β_2 agonistes ont, en plus de l'effet relaxateur sur le muscle lisse, plusieurs effets qui s'opposent à l'obstruction bronchique:

- diminution de la libération des médiateurs provenant du mastocyte (voir ci-dessous);
- diminution du tonus parasympathique;
- augmentation de la clairance mucociliaire;
- diminution de l'œdème de la muqueuse et de l'extravasation plasmatique.

Mécanismes non adrénergiques non cholinergiques

Le contrôle des bronches par le système nerveux autonome est complexe: des mécanismes nerveux non adrénergiques, non cholinergiques (NANC) ont également été mis en évidence. L'existence d'un système nerveux NANC est connu depuis longtemps pour le tractus digestif où il est le principal mécanisme inhibiteur face au système excitateur cholinergique. L'origine embryologique commune des bronches et du tractus digestif laissait présager de l'existence

d'un système NANC pour les bronches.

Nerfs inhibiteurs NANC

L'existence de nerfs inhibiteurs non adrénergiques a été démontrée chez l'homme. Leur stimulation provoque une bronchodilatation, essentiellement au niveau des grosses bronches.

Les voies nerveuses efférentes de ce système semblent être celles du parasympathique, le deuxième neurone postganglionnaire s'individualisant par la nature des médiateurs libérés.

Ces neurotransmetteurs ne sont pas encore identifiés avec précision mais il s'agit probablement de neuropeptides de petite masse moléculaire.

Système NANC excitateur

La stimulation des fibres C (décrites plus haut) peut aboutir à la libération locale de médiateurs comme les tachykinines. Il s'agit d'une famille de petits peptides à effet bronchoconstricteur. Deux peptides sont connus chez l'homme: la substance P et la neurokinine A, dont les structures sont proches.

Ce sont des neuropeptides, synthétisés dans les neurones. Ainsi, la substance P est un peptide largement impliqué dans les mécanismes de la douleur: il a également été trouvé dans les bronches. La substance P est localisée dans les dendrites des neurones sensitifs. Des nerfs à substance P ont été décrits dans l'épithélium des voies aériennes, autour des vaisseaux bronchiques ainsi qu'au niveau du muscle lisse bronchique.

La libération de tachykinines entraîne une bronchoconstriction, une hypersécrétion de mucus et une réaction de type inflammatoire. Ces phénomènes inflammatoires associent une vasodilatation des vaisseaux bronchiques et une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable d'une extravasation de plasma avec œdème de la muqueuse. Ces différents éléments participent à l'obstruction bronchique.

La substance P est libérée lors d'une stimulation intense de l'épithélium bronchique. C'est notamment le cas au cours de l'inhalation de toxiques ou d'infections des voies aériennes. Un mécanisme protecteur permet de faire face à une libération, modérée, de substance P: une enzyme nommée endopeptidase neutre (NEP) permet sa dégradation. La NEP est une enzyme membranaire localisée notamment sur l'épithélium bronchique. Sa fonction est notamment altérée après l'inhalation de fumée de tabac: la tendance à l'obstruction bronchique est alors majorée lors de l'exposition à d'autres agents agressifs pour l'épithélium.

Médiateurs bronchoconstricteurs

Les mastocytes sont des cellules présentes dans le tissu conjonctif de tous les organes, exception faite du cerveau. Elles le sont notamment dans les voies aériennes pulmonaires (notamment entre la membrane basale et l'épithélium respiratoire cilié). Ces mastocytes sont donc susceptibles d'être agressés par voie aérienne.

Les mastocytes des bronches renferment des granules qui contiennent une grande variété de médiateurs inflammatoires: histamine, facteurs chimotactiques des éosinophiles et des neutrophiles...

L'activation du mastocyte aboutit à l'exocytose des granules. Parallèlement, l'activation de la phospholipase membranaire déclenche l'oxydation de l'acide arachidonique en thromboxane, en leucotriènes (dont certains sont de très puissants bronchoconstricteurs) et en PAF acéther, qui est un activateur des plaquettes.

Le mastocyte est donc une véritable usine à explosifs: que ses médiateurs soient libérés ou néoformés, il est responsable d'une part d'une action constrictrice directe sur le muscle lisse bronchique et d'autre part d'une importante réaction inflammatoire.

L'activation des mastocytes se fait par l'intermédiaire des anticorps IgE, eux-mêmes venus se fixer sur les antigènes correspondants qui sont présents à la surface de la cellule (asthme allergique).

Des stimulus physicochimiques semblent aussi capables d'entraîner l'activation des mastocytes, comme par exemple un changement d'osmolarité autour de la cellule: cela pourrait être l'un des mécanismes de l'asthme à l'effort (un air plus sec et plus froid peut modifier l'environnement des cellules bronchiques).

Le mastocyte peut être protégé contre son activation. Ainsi, le système adrénergique β_2 est un puissant inhibiteur de la dégranulation mastocytaire.

D'autres cellules interviennent également dans les phénomènes d'obstruction bronchique:

- le macrophage alvéolaire possède un riche équipement enzymatique et peut libérer un grand nombre de médiateurs de l'inflammation: les plus importants sont là encore les dérivés des phospholipides membranaires;
- les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles, les cellules épithéliales de la muqueuse bronchique, les plaquettes peuvent aussi libérer des médiateurs aggravant l'obstruction bronchique.

Au total, il faut constater la modestie de la mise en jeu du système de contrôle du diamètre bronchique en dehors des agressions de l'appareil respiratoire. Mais les dysfonctionnements de ce système sont possibles par de nombreux biais et l'organisme possède des moyens élaborés de lutte contre la bronchoconstriction.

Retour au début

ÉPITHÉLIUM RESPIRATOIRE ET CONTRÔLE DU FILM LIQUIDE DE SURFACE: PROPRIÉTÉS DE TRANSPORT IONIQUE

Note: Ce chapitre a été rédigé en collaboration avec Christine CLERICI (Faculté de Médecine de Bobigny).

L'épithélium des voies aériennes bronchique et alvéolaire est recouvert d'une

fine couche de liquide dont l'origine et la composition exacte ne sont pas connus. L'épaisseur de la couche liquidienne conditionne 1) dans les bronches la qualité et la fonction du mucus et donc les processus d'épuration; 2) au niveau alvéolaire, la qualité des échanges de gaz à travers la barrière alvéolocapillaire.

Les transport d'ions et d'eau dans l'épithélium respiratoire permettent de contrôler précisément la quantité et la qualité de ce film liquidien.

Les cellules épithéliales qui constituent l'épithélium respiratoire sont des cellules polarisées. Au plan morphologique, ces cellules possèdent une *membrane luminale ou apicale*, souvent riche en microvillosités, et une *membrane basolatérale*, en contact avec l'interstitium et les capillaires par l'intermédiaire d'une membrane basale. Au pôle apical, les cellules sont réunies par l'intermédiaire de complexes jonctionnels plus au moins serrés alors que les membranes basolatérales des cellules sont séparées les unes des autres par des *espaces intercellulaires*. L'ensemble des complexes jonctionnels et des espaces intercellulaires constitue la voie paracellulaire. Cette polarité morphologique est associée à une *polarité fonctionnelle* avec une distribution préférentielle des protéines de transport dans la membrane apicale ou basolatérale.

Les transports d'électrolytes peuvent se faire soit par voie transcellulaire soit par voie paracellulaire.

Transport par voie transcellulaire.

Lorsque les ions sont transportés par voie transcellulaire, ils doivent franchir successivement les membranes apicales et basolatérales ou inversement. Les membranes cellulaires sont imperméables aux substances dissoutes et aux électrolytes et le passage des ions n'est possible que par l'intermédiaire de protéines de transport. Les protéines membranaires de transport ont une distribution différente selon le domaine cellulaire considéré, apical ou basal. Cette polarité des protéines de transport rend compte du transport vectoriel avec entrée d'ions à un pôle et sortie à l'autre pôle de la cellule.

Dans les épithéliums de type absorbifs (mouvement d'eau et d'électrolytes du pôle apical vers le pôle basolatéral, le transport transépithélial du Na comporte une entrée de Na au pôle apical et une sortie au pôle basolatéral. La membrane basolatérale possède la protéine qui permet de transporter activement le sodium hors de la cellule contre son gradient de concentration: la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase-dépendante. Elle fait sortir de la cellule 3 ions Na^+ et fait pénétrer 2 ions K^+ , qui seront ultérieurement extrudés par un canal potassique présent dans la membrane basolatérale. Cette protéine consomme de l'énergie et son activité permet de maintenir une concentration faible de Na^+ intracellulaire, et de créer un potentiel intracellulaire négatif de l'ordre de 70 mV.

La membrane apicale possède des systèmes de transport qui permettent l'entrée passive de sodium dans la cellule (c'est-à-dire favorisée par le gradient électrochimique). Il peut s'agir de canaux sodiques (diffusion) ou de protéines permettant l'entrée de Na^+ couplée soit à l'entrée d'autres substances

(cotransport) soit à la sortie d'autres substances (contre-transport).

Il existe une interaction dynamique entre les membranes apicale et basolatérale des cellules épithéliales. L'entrée passive de Na^+ au pôle apical n'est maintenue que grâce à la sortie active du Na^+ au pôle basolatéral. Ainsi l'inhibition de la pompe Na^+-K^+ ATPase inhibe l'entrée de Na^+ au pôle apical de la cellule. Cette action concertée des deux membranes permet de maintenir constants la concentration intracellulaire ionique et le volume cellulaire. Il s'agit d'un véritable *dialogue intracellulaire*.

Transport par voie paracellulaire.

La voie paracellulaire est le siège de mouvements d'eau et d'électrolytes purement passifs, secondaires aux transports actifs transcellulaires. Ce sont ces transferts d'eau qui permettent de contrôler le film liquidien de surface. L'importance des transferts d'eau et d'ions par la voie paracellulaire dépend du caractère «serré» ou «lâche» des jonctions intercellulaires. Dans un épithélium «serré» les transports ont lieu principalement par la voie transcellulaire et la différence des concentrations ioniques entre le pôle apical et le pôle basolatéral est importante (différence de potentiel transépithélial élevée). En revanche dans un épithélium «lâche» le transfert d'eau et d'ions par la voie paracellulaire va tendre à annuler les différences de concentrations entre les 2 pôles de la cellule (différence de potentiel transépithélial faible). La résistance globale de l'épithélium est fonction de la résistance de la voie paracellulaire.

Le sens des mouvements d'eau et d'électrolytes entre les pôles apical et basolatéral des cellules détermine le caractère absorptif ou sécrétoire des épithéliums. Ainsi *l'absorption* est un mouvement d'eau et d'électrolytes de la lumière bronchique ou de l'espace alvéolaire vers les structures sous-épithéliales, et la *sécrétion* est un mouvement inverse d'eau et d'électrolytes des structures sous-épithéliales vers les espaces aériens.

Épithélium trachéal et bronchique

L'une des fonctions essentielles de l'épithélium des voies aériennes est d'assurer, grâce au mucus et aux mouvements coordonnés des cils vibratiles, la protection biochimique et mécanique de la muqueuse respiratoire.

Les sécrétions bronchiques ont comme principales fonctions:

- de piéger les aérocontaminants et d'assurer leur élimination en association avec l'appareil ciliaire: clairance liée à l'escalator mucociliaire;
- d'humidifier les voies aériennes;
- d'isoler et protéger les cellules épithéliales.

Le mucus respiratoire recouvre toute la surface des voies aériennes depuis les voies aériennes supérieures (nez) jusqu'aux bronchioles terminales. De 10 à 20 ml de mucus sont sécrétés quotidiennement. Chez l'homme, 90% du mucus provient des glandes sous-muqueuses, avec seulement une petite contribution des cellules sécrétoires caliciformes de surface et, au niveau des bronchioles, des cellules de Clara.

Ce mucus contient 95% d'eau, mais aussi des protéines assurant des fonctions de défense, comme des antiprotéinases, et des glycoprotéines, nommées mucines. Ces mucines sont des énormes molécules (poids moléculaire supérieur à 10^6 kDa) qui forment des complexes macromoléculaires de structure géliforme et assurent des propriétés rhéologiques particulières, à la base de la fonction du mucus. Le mucus respiratoire est à la fois capable de s'écouler comme les liquides (sous l'influence du battement ciliaire), et de se déformer comme les solides (par exemple, déformation instantanée sous l'influence d'une secousse de toux).

L'épithélium trachéo-bronchique est un épithélium pseudostratifié où les cellules ciliées prédominent. Chaque cellule ciliée comporte environ 200 cils dont la longueur atteint 6-7 μm . Plusieurs centaines de millions de cils recouvrent l'ensemble du tractus respiratoire. Il existe un battement ciliaire dont la fréquence est d'environ 10-20 Hz. Le cycle de battement comporte une phase active brève dirigée vers la partie proximale des voies aériennes, au cours de laquelle le cil se déploie et entre en contact avec la couche supérieure du mucus (voir ci-dessous), et une phase plus longue de retour à la position initiale. Ce battement ciliaire permet de faire «remonter» les aérocontaminants le long de l'arbre bronchique; ils seront expectorés ou déglutis lors de leur arrivée dans l'oropharynx.

Lorsqu'on considère l'ensemble cils-mucus, on peut distinguer deux phases d'état pour le mucus respiratoire:

- la phase «gel», de faible épaisseur (0,5-2 μm), très viscoélastique, qui recouvre la partie apicale des cils. Seule cette phase «gel» est transportée par le battement des cils. La propulsion du mucus a lieu lors de la phase active du battement ciliaire pendant laquelle le cil pénètre à vitesse élevée dans la phase gel. Une vitesse de 5-10 mm/min pour le transport du mucus dans la trachée chez l'homme a pu être mesurée;

- la phase «sol» (épaisseur de 6-8 μm), très fluide, dans laquelle battent les cils. Il y a nécessité d'un contrôle précis de l'épaisseur et de la viscosité de cette couche liquidienne pour un bon fonctionnement du mécanisme de clairance mucociliaire.

L'épithélium trachéal et bronchique est donc recouvert d'une couche de fluide qui assure un état d'hydratation convenable de la muqueuse et une fluidité suffisante du mucus, permettant de maintenir une clairance mucociliaire normale. *L'épithélium trachéal et bronchique a pour double rôle de sécréter le fluide périciliaire et d'en contrôler le volume.*

L'épaisseur de la couche de liquide tend à augmenter progressivement lorsque le mucus remonte des voies aériennes distales vers les voies proximales, dans la mesure où il y a diminution considérable de la section équivalente des voies aériennes. Pour maintenir constante l'épaisseur de la phase sol, il doit y avoir absorption de liquide.

Dans la plupart des conditions physiologiques, *l'épithélium des voies aériennes est de type absorbif* et le sodium est transporté de la lumière bronchique vers

la région sous-épithéliale. L'entrée de sodium à travers la membrane apicale se fait par un canal sensible à l'amiloride (médicament diurétique connu pour son action rénale) grâce à un gradient électrochimique favorable: la concentration intracellulaire de sodium est plus basse que celle du liquide de surface, et l'intérieur de la cellule est plus négatif que la surface luminale. L'extrusion du Na^+ au pôle basolatéral est réalisée par la pompe Na^+/K^+ ATPase. Ce *transport transcellulaire de Na^+* génère un passage d'eau et de chlore par la voie paracellulaire (Fig. 7.15).

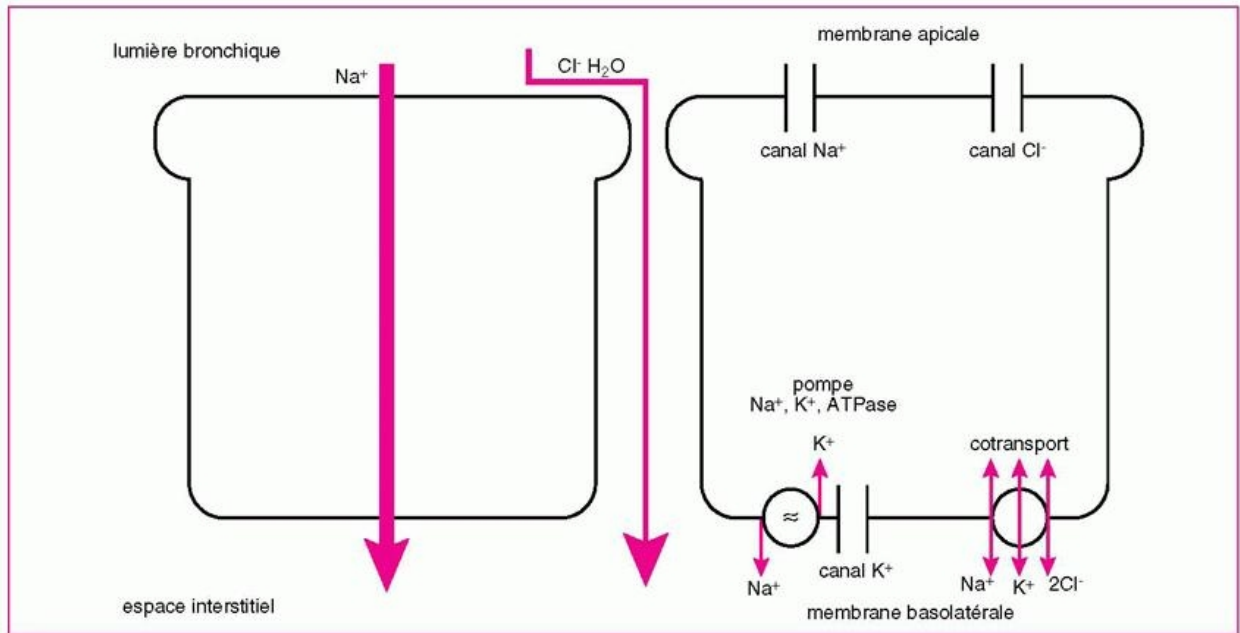


Figure 7.15 Transport transépithélial dans les cellules bronchiques.

À côté de la *réabsorption passive de chlore paracellulaire*, on peut observer dans certaines circonstances une *sécrétion active de chlore par voie transcellulaire*:

- l'entrée de chlore dans la cellule se fait au niveau de la membrane basolatérale par un cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, qui facilite l'influx cellulaire du Cl^- à travers cette membrane en présence de sodium;
- le chlore intracellulaire diffuse ensuite passivement à travers la membrane apicale vers la lumière par des canaux chlore: canal chlore régulateur de la conductance membranaire dans la mucoviscidose (CFTR), canal chlore rectifiant sortant (ORCC), canal sensible au calcium intracellulaire, grâce à un gradient électrochimique favorable.

La sécrétion transcellulaire de chlore est très faible en conditions basales. Si l'équilibre électrique est modifié au niveau de la membrane apicale, par exemple en cas d'inhibition des canaux Na^+ par l'amiloride qui rend le potentiel plus électronégatif au pôle apical, la sécrétion de chlore augmente.

Lorsque les transports ioniques actifs sont électrogènes, c'est-à-dire associés à la génération d'un potentiel électrique transépithéliale, une estimation des flux ioniques peut être faite par la mesure de la différence de potentiel (ddp)

transépithéliale. Chez l'homme, on mesure la ddp nasale, bon reflet de la ddp de l'épithélium trachéobronchique: elle est d'environ - 25 mV (la lumière est négative). Cette mesure peut être effectuée grâce à deux électrodes, l'une placée au contact du cornet inférieur, l'autre placée en sous-cutané au niveau de l'avant-bras (il existe en effet une continuité électrique entre ce tissu et le milieu sous-épithélial nasal). Lorsque de l'amiloride est appliqué sur le cornet nasal, la ddp devient nettement moins négative, ce qui indique le rôle essentiel dans cette ddp des mouvements de Na^+ à travers les canaux apicaux.

Les transports de sodium et de chlore sont contrôlés.

Le contrôle du transport de Na^+ est encore mal connu. Les médiateurs agissant par l'intermédiaire de la phospholipase C (comme la bradykinine) augmentent ce transport, de même que l'ATP. Un pH intracellulaire bas inhibe le transport de Na^+ .

La sécrétion de chlore est stimulée par les agents qui augmentent l'AMPc intracellulaire. Parmi ces agents, citons les β_2 -sympathomimétiques, l'ATP, le nucléotide purinergique UDP, la bradykinine, l'histamine, les prostaglandines...

La mucoviscidose

C'est une maladie génétique fréquente, mettant en jeu le pronostic vital du patient, se caractérisant par des anomalies majeures du mucus (augmentation de l'épaisseur) responsables d'une perturbation de la clairance mucociliaire et d'obstruction bronchique. Les infections respiratoires sont constantes et graves, liées au défaut d'épuration. Le gène de la mucoviscidose est localisé sur le chromosome 7 et code pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Il a été montré que cette protéine CFTR, localisée dans la membrane apicale des cellules épithéliales trachéobronchiques, fonctionne comme un canal ionique sélectif pour les anions comme le Cl^- . CFTR agit également comme régulateur de divers canaux ioniques tels que les autres canaux chlore ORCC, les canaux Na^+ épithéliaux, et des canaux K. Les mutations du gène de la mucoviscidose entraînent des dysfonctionnements de la protéine CFTR. Actuellement plus de 880 mutations ont été rapportées, avec des phénotypes plus ou moins sévères.

Il est maintenant bien établi que les cellules épithéliales des voies aériennes dans la mucoviscidose se caractérisent par des anomalies des transports ioniques:

- l'absorption de Na^+ est augmentée;
- la sécrétion de Cl^- est diminuée.

C'est l'augmentation de l'absorption de Na^+ qui explique la déshydratation du mucus en raison de l'augmentation parallèle de l'absorption d'eau. Cette hyperabsorption de Na résulte de la levée d'inhibition tonique qu'exerce dans les conditions normales CFTR sur les canaux sodiques et se traduit sur le plan électrophysiologique par une augmentation d'activité de ces canaux sodiques. L'absorption excessive de Na^+ , et le fait qu'une sécrétion de Cl^- ne puisse compenser le déséquilibre, est responsable d'une différence de potentiel

transépithéliale très élevée (valeur plus négative que la valeur normale de - 25 mV).

Parmi les voies thérapeutiques pour essayer de corriger les anomalies du mucus, on peut citer:

- le blocage des canaux Na^+ par l'amiloride;
- l'augmentation de la sécrétion de Cl^- qui limiterait l'absorption d'eau (transfert du gène CFTR non muté dans les cellules épithéliales par thérapie génique).

Épithélium alvéolaire

L'épithélium alvéolaire est recouvert d'un film de fluide situé entre la surface des cellules alvéolaires et le surfactant. Les échanges gazeux sont favorisés par la faible épaisseur de la membrane alvéolocapillaire, et il importe donc que le volume de l'hypophase soit étroitement régulé pour l'optimisation des échanges gazeux. L'homéostasie du film de fluide résulte d'un équilibre entre le passage de liquide vers la lumière (soit secondaire à une sécrétion des cellules de Clara au niveau des bronchioles puis écoulement vers le secteur alvéolaire, soit sous l'effet des forces hydrostatiques et colloïdo-osmotiques au travers de la membrane alvéolo-capillaire) et un mécanisme de réabsorption active.

L'épithélium alvéolaire est constitué de 2 types de cellules:

- d'une part des pneumocytes de type I, cellules allongées qui couvrent 95% de la surface alvéolaire et ont une faible activité métabolique. Il a été montré récemment que ces cellules expriment dans la membrane le canal sodique sensible à l'amiloride, suggérant que ces cellules transportent activement le sodium;
- d'autre part des pneumocytes de type II, cellules cuboïdes, plus nombreuses, qui ont trois fonctions principales: elles synthétisent et sécrètent le surfactant, elles sont les précurseurs des pneumocytes I et elles participent à la régulation de l'hypophase alvéolaire en transportant activement du Na du pôle apical vers le pôle basolatéral.

Épithélium alvéolaire du poumon adulte

L'entrée du sodium au pôle apical des cellules épithéliales alvéolaires peut se faire par (Fig. 7.16):

- *les canaux épithéliaux sodiques*, sensibles à l'amiloride, qui participent pour 50% à l'absorption du sodium. Leur nombre est modulé par les concentrations intra et extracellulaires de sodium: l'augmentation du sodium intracellulaire et/ou la diminution du sodium extracellulaire diminue le nombre de canaux;
- *des cotransports où l'entrée de sodium est couplée à l'entrée ou à la sortie de substrats ou d'ions*. L'entrée du sodium est favorisée par son gradient électrochimique, alors que le substrat transporté entre dans la cellule contre son gradient chimique pour le glucose et les acides aminés, et contre son gradient électrique pour le phosphate.

La sortie de Na au pôle basolatéral des cellules se fait par la pompe Na⁺-K⁺ ATPase.

Le transport actif transépithélial de Na est régulé par:

- la concentration cellulaire d'AMPc. Ainsi la stimulation du transport de Na est observée par les substances qui augmentent l'AMPc intracellulaire telles que les β 2-sympathomimétiques. L'augmentation du transport est liée à une augmentation d'une part de l'activité des canaux sodiques et d'autre part du nombre des canaux par augmentation de l'adressage des protéines à la membrane;
- la diminution du transport de Na⁺ lorsque la concentration intracellulaire en Ca²⁺ augmente.

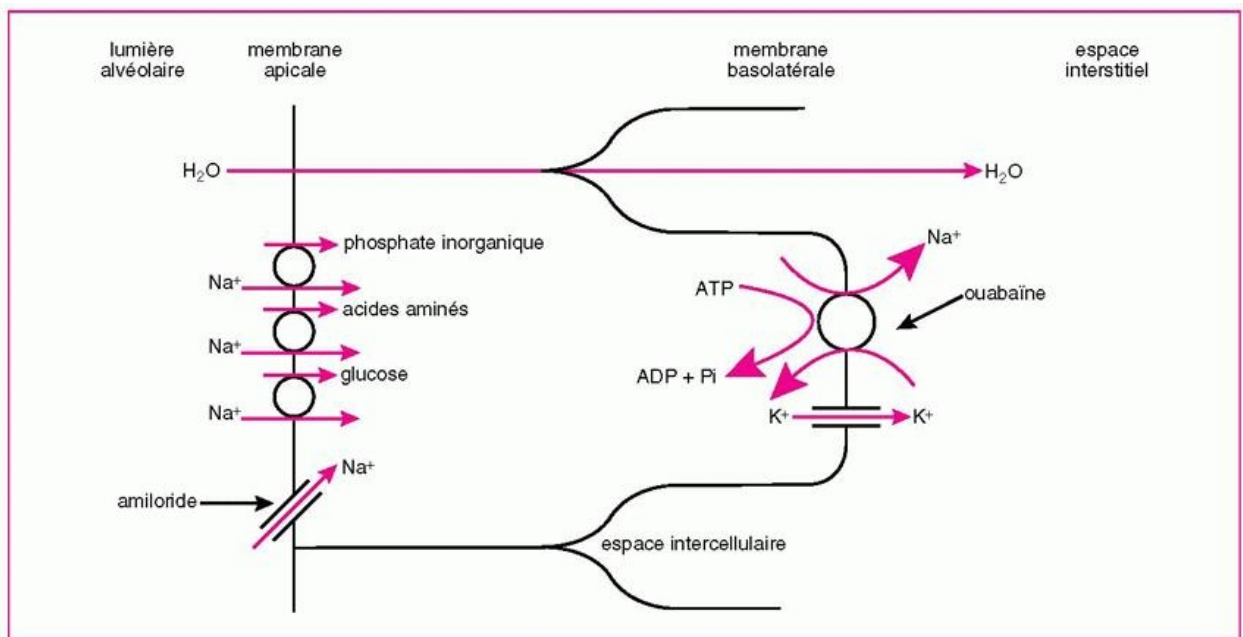


Figure 7.16 Transport transépithélial de sodium dans les pneumocytes II du poumon adulte.

Cette absorption active d'eau et d'électrolytes du secteur alvéolaire vers le secteur interstitiel qui, dans les conditions physiologiques, régule le volume de l'hypophase serait augmentée au cours des œdèmes pulmonaires soit de type lésionnel (atteinte de la membrane alvéolocapillaire), soit de type hydrostatique (par augmentation de la pression dans les capillaires pulmonaires au cours des insuffisances cardiaques) et contribuerait à diminuer l'inondation alvéolaire.

Épithélium alvéolaire du poumon fœtal

L'épithélium alvéolaire chez le fœtus est un épithélium de type sécrétoire.

À l'inverse de la situation observée dans le poumon adulte, les espaces alvéolaires du poumon fœtal sont remplis de liquide. La présence de ce liquide est indispensable au développement du poumon pendant la gestation. La composition de ce liquide diffère de celle du plasma et du liquide amniotique

par sa richesse en chlore et sa pauvreté en bicarbonates.

L'épithélium alvéolaire chez le fœtus est un épithélium préférentiellement de type sécrétoire et la présence de liquide dans les alvéoles est liée à une *sécrétion active de chlore au pôle apical des pneumocytes de type II*.

À la naissance l'épithélium alvéolaire fœtal de type sécrétoire se transforme en un épithélium de type absorbant et le liquide alvéolaire est réabsorbé, permettant l'aération des espaces alvéolaires. Cette transformation nécessite une stimulation de l'activité des canaux sodiques présents, mais silencieux, dans la période fœtale, associée à une diminution d'activité des canaux chlore. L'augmentation de l'expression et de l'activité des canaux sodiques à la naissance résulte d'une sécrétion accrue de catécholamines et de corticoïdes dans les quelques jours qui précèdent la naissance et de l'augmentation de la pression partielle en O₂ alvéolaire lors de l'aération des espaces aériens distaux.

Retour au début

MUSCLES RESPIRATOIRES

La ventilation est un phénomène continu tout au long de la vie; elle est commandée par la contraction coordonnée de groupes musculaires qui permettent la déformation du thorax. L'inspiration est un processus actif, dépendant de la contraction de muscles dits inspiratoires: diaphragme, muscles intercostaux et scalènes. L'expiration correspond souvent à un phénomène passif qui peut, dans certaines circonstances, nécessiter la mise en jeu de muscles expiratoires.

Longtemps négligée, l'étude des muscles respiratoires est actuellement en plein essor. Il est actuellement bien démontré qu'une perte d'efficacité des muscles peut survenir chez les insuffisants respiratoires, liée soit à de mauvaises conditions mécaniques de fonctionnement, soit à une *fatigue* musculaire.

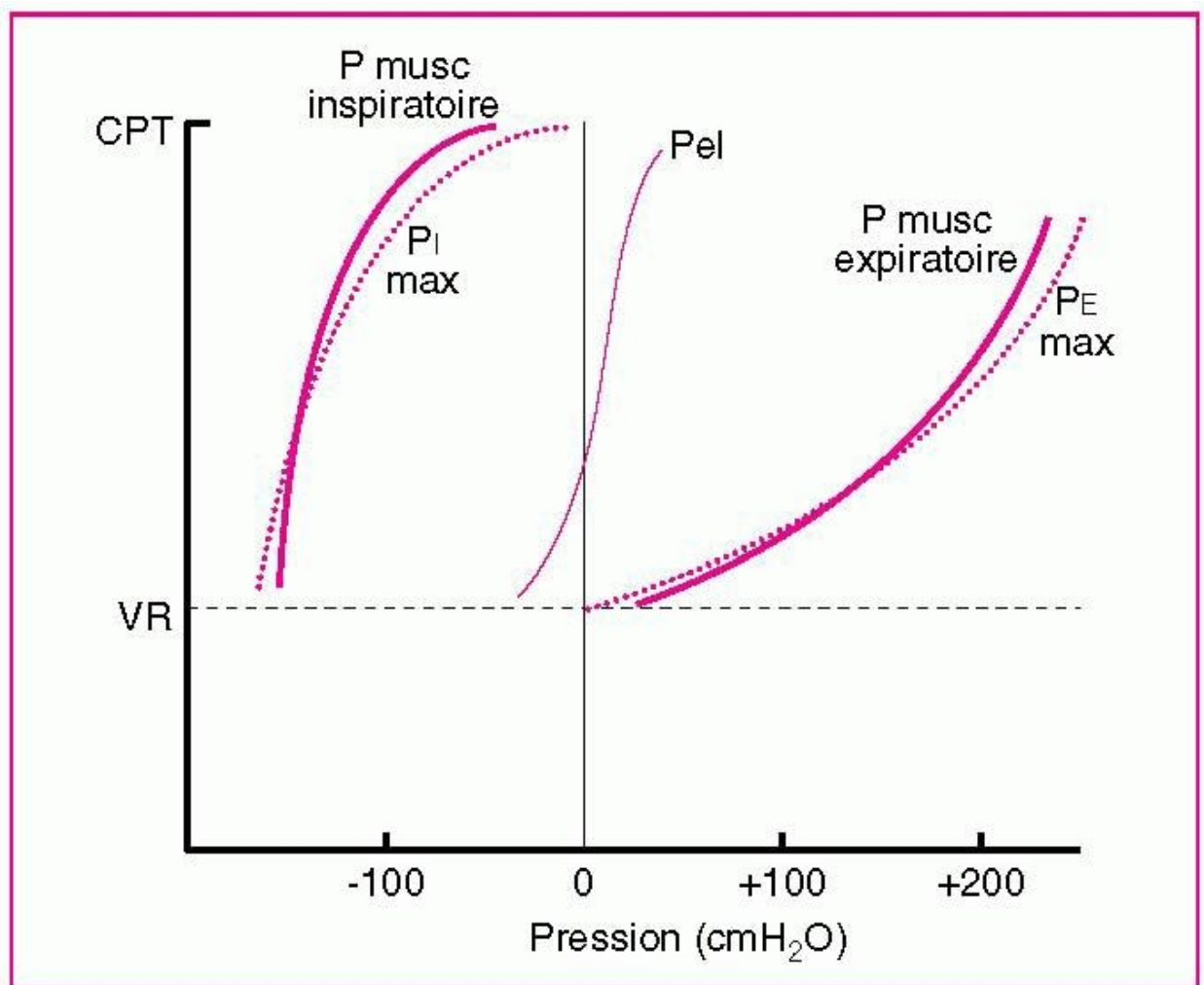


Figure 7.17 Diagramme volume-pression pour le système respiratoire. Les courbes en pointillé sont obtenues en demandant au sujet de faire un effort maximal contre un obstacle placé à la bouche, à différents niveaux de volume pulmonaire, c'est-à-dire depuis le volume résiduel (VR) jusqu'à la capacité pulmonaire totale (CPT). $P_{I_{max}}$ et $P_{E_{max}}$ désignent respectivement les courbes obtenues au cours d'efforts inspiratoires ou expiratoires. La valeur des pressions directement créées par les muscles (P_{musc}) est obtenue en soustrayant la pression (P_{el}) exercée par le système mécanique ventilatoire passif (complexe poumon-paroi).

Les muscles ventilatoires sont capables de créer, lors de leur contraction, des pressions importantes, comme le montre la figure 7.17 .

Pour mesurer ces pressions maximales, il suffit de demander à un sujet d'exécuter des efforts maximaux contre un obstacle placé à la bouche puis de mesurer les pressions buccales. Les pressions maximales créées par les muscles inspiratoires diminuent à haut volume pulmonaire, comme cela sera détaillé plus bas. Inversement, les pressions développées par les muscles expiratoires sont d'autant plus élevées que le volume pulmonaire est grand.

Diaphragme

Le diaphragme (Fig. 7.18) est un muscle strié qui subit un double contrôle: volontaire et automatique. C'est le principal muscle respiratoire. Il intervient essentiellement lors de l'inspiration.

Morphologie

Chaque hémidiaphragme ressemble à une coupole avec un dôme aplati à son sommet.

La plupart des fibres sont orientées dans le sens craniocaudal, c'est-à-dire selon l'axe tête-pieds. Seules les extrémités des fibres s'insérant sur la portion tendineuse s'incurvent vers les viscères abdominaux, et suivent donc une direction plus horizontale.

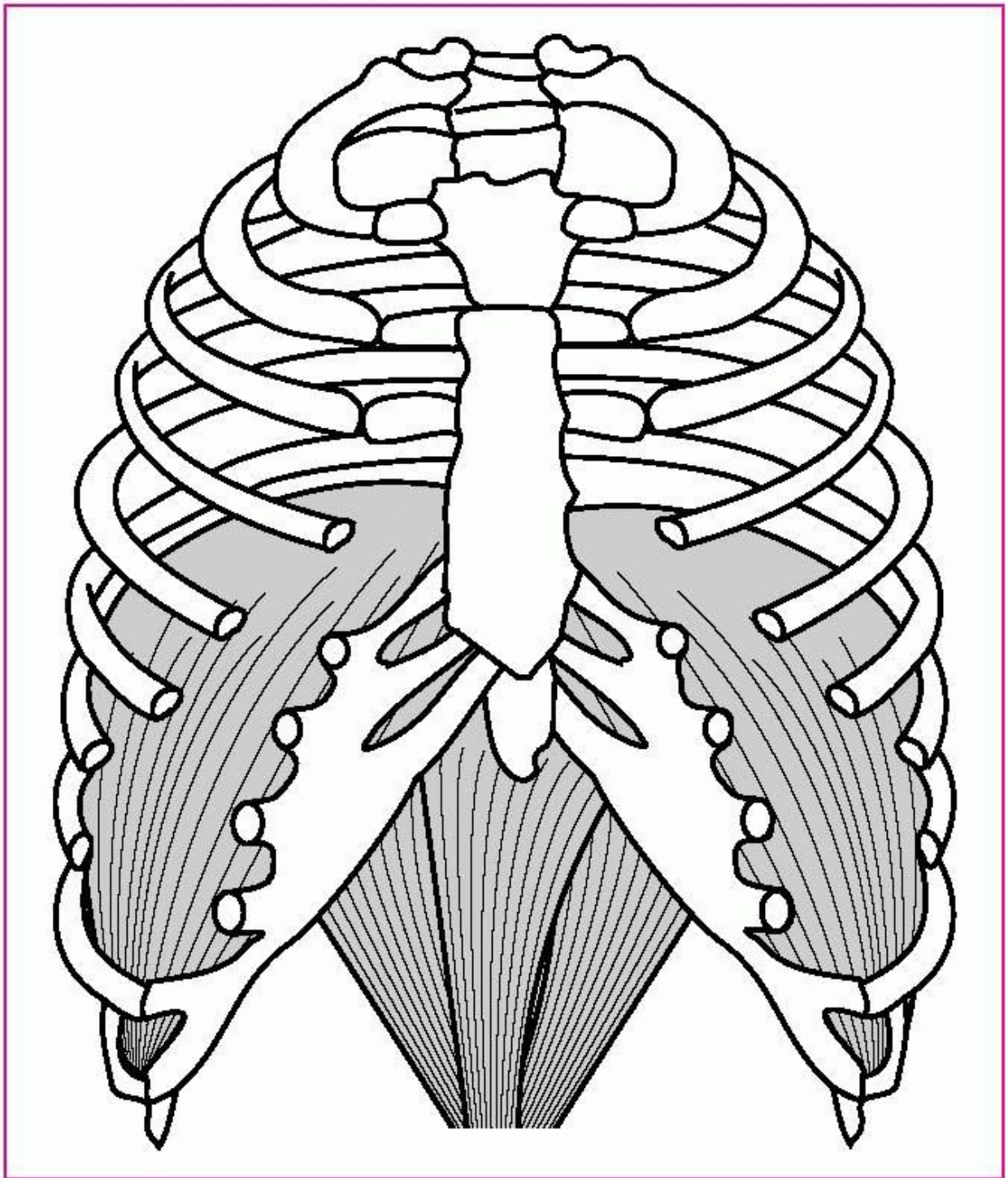


Figure 7.18 Représentation schématique du diaphragme.

Des points de vue tant embryologique, anatomique que fonctionnel, le diaphragme comprend deux muscles: la partie costale antérieure et la partie crurale postérieure, paravertébrale:

- le diaphragme costal est mince et plat: ses fibres s'insèrent sur la partie tendineuse du diaphragme et sur la cage thoracique;
- le diaphragme crural est épais, avec des fibres entrelacées notamment au niveau des orifices aortique et œsophagien.

Action mécanique

Modifications de forme du thorax

La contraction du diaphragme lors de l'*inspiration* a plusieurs effets (Fig. 7.19) :

- une augmentation du *diamètre craniocaudal* de la cage thoracique lors de la descente des coupes diaphragmatiques, secondaire au raccourcissement des fibres dans la direction craniocaudale;

- une augmentation des *diamètres antéropostérieur et transverse* du tiers inférieur de la cage thoracique par:

- a) la traction vers le haut des insertions costales, car les fibres musculaires s'insèrent sur la partie tendineuse qui prend appui sur la masse abdominale;

- b) l'augmentation de la pression abdominale qui s'applique directement sur les côtes inférieures, où le diaphragme est directement apposé sur le grill costal.

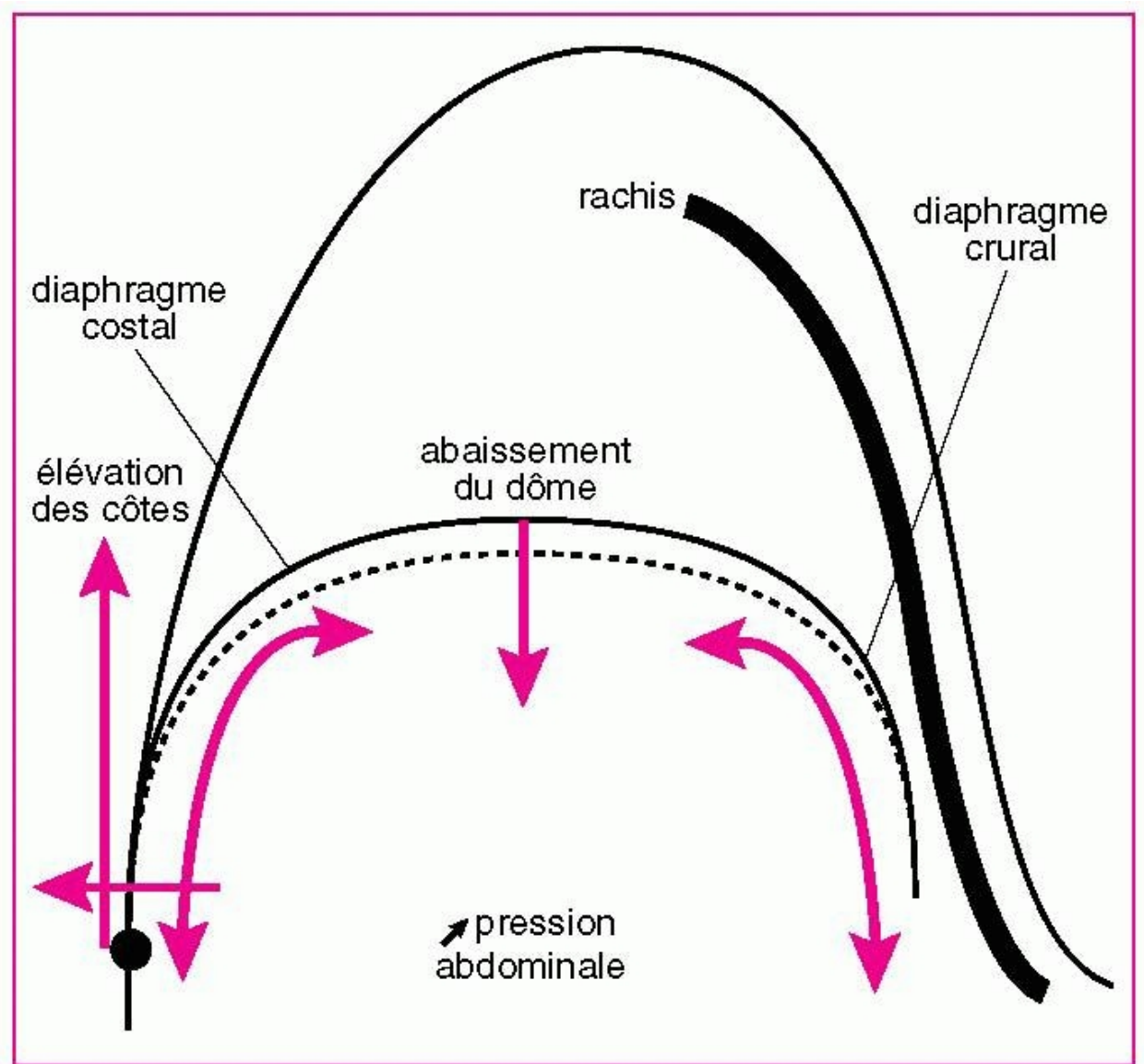


Figure 7.19 Représentation schématique des mécanismes de l'action inspiratoire

du diaphragme. Le raccourcissement dans la direction craniocaudale des fibres musculaires abaisse le dôme diaphragmatique et élève les côtes. De plus, la pression abdominale augmente, et celle-ci agit d'une manière presque directe sur les côtes inférieures au niveau de la zone d'apposition du diaphragme.

L'efficacité de la contraction diaphragmatique dépend des conditions mécaniques dans lesquelles le muscle travaille.

Effets de la longueur des fibres

La force développée, pour une même stimulation du diaphragme, est fonction de la *longueur du muscle* (voir chapitre sur le muscle). Lorsque le volume pulmonaire équivaut à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) normale de repos, la longueur des fibres musculaires diaphragmatiques est optimale pour leur permettre de développer une tension maximale.

Si la CRF est augmentée (la longueur de fibres est alors diminuée), comme c'est le cas de patients atteints d'obstruction des voies aériennes, la tension développée par le diaphragme devient moindre.

Pression et tension

L'efficacité du diaphragme se juge en termes de *pression* développée, et non de tension comme dans le cas d'un muscle squelettique périphérique. Du fait de la forme incurvée du diaphragme, la pression (P) est reliée à la tension (T) par une relation du type Laplace:

$$P = k \cdot T / r$$

où k est le facteur de proportionnalité et r le rayon de courbure.

Là encore, lorsque la CRF augmente (avec donc une augmentation du rayon de courbure), la pression développée devient moindre.

La pression développée par le diaphragme peut être évaluée par la mesure de la pression transdiaphragmatique (différence entre la pression abdominale et la pression pleurale).

Composition du diaphragme

Ventiler représente un travail d'endurance.

La composition en fibres musculaires du diaphragme est bien adaptée à cette tâche (voir le chapitre sur le muscle pour plus de détail sur les types de fibres). Chez l'adulte, la composition est approximativement la suivante:

- 40% des fibres sont de type lent et oxydatif, très résistantes à la fatigue;
- 30% sont de type rapide et oxydatif-glycolytique, assez résistantes;
- 30% sont de type rapide glycolytique, fatigables.

Chez un sujet normal, on n'observe pas de fatigue des muscles respiratoires.

En revanche, lorsque le diaphragme travaille en permanence contre des

charges (obstruction des voies aériennes, rigidité du poumon et de la paroi) une fatigue peut survenir, pouvant mettre le diaphragme dans l'incapacité de développer une pression suffisante pour mobiliser le système mécanique respiratoire.

Commande du diaphragme

Le contrôle nerveux du diaphragme se fait par l'intermédiaire des *nerfs phréniques*.

Les corps cellulaires des motoneurones phréniques sont situés dans la moelle épinière au niveau des segments C3 - C4 - C5. Les nerfs traversent alors le cou par les bords antérieurs des scalènes, puis ils entrent dans le médiastin pour atteindre le diaphragme.

La fréquence des décharges phréniques a été estimée entre 10 et 30 Hz pendant les différents types de la ventilation.

Les nerfs percent le diaphragme et distribuent leurs branches terminales sur la face inférieure du muscle. Le nombre de fibres nerveuses est de l'ordre de quelques milliers par nerf phrénique. Chaque fibre nerveuse innerve environ 2 500 fibres musculaires.

Le nerf phrénique véhicule certes des fibres efférentes motrices, mais également des fibres afférentes sensibles dont les terminaisons nerveuses sensibles sont soit libres soit reliées à des corpuscules de Pacini. En revanche les propriorécepteurs (notamment les fuseaux neuromusculaires), sont relativement rares au niveau du diaphragme.

Les systèmes régulateurs de la commande sont précisés dans le chapitre décrivant le contrôle de la ventilation.

Autres muscles inspiratoires

Intercostaux et scalènes

La ventilation, même calme, requiert une contraction simultanée et coordonnée de plusieurs muscles: diaphragme, intercostaux, scalènes.

La mise en action du diaphragme produit un effet *paradoxal*. L'objectif majeur de sa contraction est d'augmenter le volume de la cage thoracique, donc de créer une pression pleurale négative qui distend le poumon. Et pourtant cette pression pleurale négative pourrait avoir comme effet de diminuer les diamètres de la partie supérieure de la cage thoracique. C'est pour empêcher cette *respiration paradoxale* (diminution du volume de la cage thoracique à l'inspiration) que l'action d'autres muscles inspiratoires est essentielle: leur contraction permet de rigidifier la cage thoracique.

Les muscles intercostaux parasternaux et les scalènes sont actifs durant une inspiration normale.

Les *muscles intercostaux* comprennent une couche musculaire externe orientée en bas et en avant, et une couche interne orientée en bas et en

arrière. Une seule couche musculaire est présente entre les parties cartilagineuses de la cage thoracique, et leur orientation est identique à celle des intercostaux internes: on la nomme muscle intercostal parasternal. L'intercostal parasternal joue un rôle majeur dans les mouvements d'expansion de la cage thoracique.

Les *scalènes* s'insèrent sur les vertèbres cervicales et sur les deux premières côtes: leur action est donc d'élever et/ou de fixer la partie supérieure de la cage thoracique.

Muscles inspiratoires accessoires

D'autres muscles ne sont pas actifs durant la ventilation spontanée et sont nommés *accessoires*. Ils peuvent être recrutés en cas de besoin.

Parmi ces muscles, on peut citer:

- les muscles intercostaux externes;
- les muscles sternocléidomastoïdiens qui s'insèrent à une extrémité sur les apophyses mastoïdes et à l'autre extrémité sur le manubrium sternal et les clavicules: ils ont donc une action élévatrice de la partie supérieure du thorax.

Cet ensemble de muscles inspiratoires autres que le diaphragme joue un rôle particulièrement important en cas de ventilation forcée ou lorsqu'existe un dysfonctionnement du diaphragme.

Ainsi, une *paralysie* d'un hémidiaphragme reste compatible avec une fonction respiratoire satisfaisante. La paralysie rend flasque le diaphragme qui subit alors un *mouvement paradoxal*: la pression pleurale négative lors de l'inspiration (créée par la contraction des muscles inspiratoires autres que le diaphragme) entraîne un mouvement du diaphragme vers le haut, au lieu de la descente normale de la coupole à l'inspiration. En conséquence, l'abdomen se creuse à l'inspiration au lieu de «se gonfler»: ce phénomène est plus facilement observé si l'on demande au sujet de renifler, c'est-à-dire d'effectuer une inspiration brutale.

Expiration

L'expiration est passive au cours de la ventilation calme.

L'inspiration, nécessairement active, a eu comme effet de placer au-dessus du niveau d'équilibre (la CRF) les structures élastiques que sont la paroi et le poumon: il y a donc une certaine quantité d'énergie élastique stockée dans ces structures en fin d'inspiration. Lorsque l'activité musculaire inspiratoire cesse, l'énergie est restituée et le système respiratoire revient passivement à sa position d'équilibre comme un ressort étiré que l'on lâche.

L'expiration peut être freinée par deux mécanismes:

- une activité post-inspiratoire du diaphragme, qui ne se relâche pas instantanément;
- une contraction des muscles des voies aériennes supérieures qui peut créer un

rétrécissement expiratoire notamment au niveau du larynx.

Le but de ce freinage expiratoire est d'empêcher que le poumon n'atteigne un volume trop petit, certains territoires alvéolaires risquant alors de se collaber: ce phénomène s'observe en effet soit en situations pathologiques soit de façon physiologique chez le nouveau-né.

L'expiration devient active dans les situations où la ventilation doit augmenter, notamment au cours de l'exercice musculaire. L'action de ces muscles expiratoires permet d'abaisser le volume pulmonaire de fin d'expiration en dessous du point d'équilibre des forces élastiques développées par le poumon et la paroi; grâce à ceci, le début de l'inspiration exploite la relaxation des muscles expiratoires et permet d'utiliser l'augmentation passive du volume: cette contribution au volume courant se fait donc sans consommation supplémentaire d'énergie. La nécessité d'une expiration active s'observe également chez les malades dont le système respiratoire est difficile à déformer.

Les *muscles de la paroi abdominale* sont les muscles expiratoires les plus importants. Plusieurs muscles contribuent à cette action: grands droits, obliques interne et externe, transverses. Lorsque ces muscles se contractent, la pression abdominale augmente, refoulant ainsi le diaphragme vers le haut. C'est également ce qui se passe au cours des efforts de toux, de vomissement, de défécation.

Pressions au cours de la ventilation

Les muscles ventilatoires doivent vaincre deux types de force: la résistance mécanique des éléments élastiques (poumon et paroi thoraco-abdominale) et les éléments résistifs du flux aérien (voies aériennes). Au cours de l'inspiration, on peut considérer que la variation de pression pleurale correspond à une évaluation satisfaisante de la charge liée au poumon et aux voies aériennes, que doivent vaincre les muscles inspiratoires. La paroi, élément passif, est anatomiquement intriquée avec les muscles et n'est donc pas prise en compte.

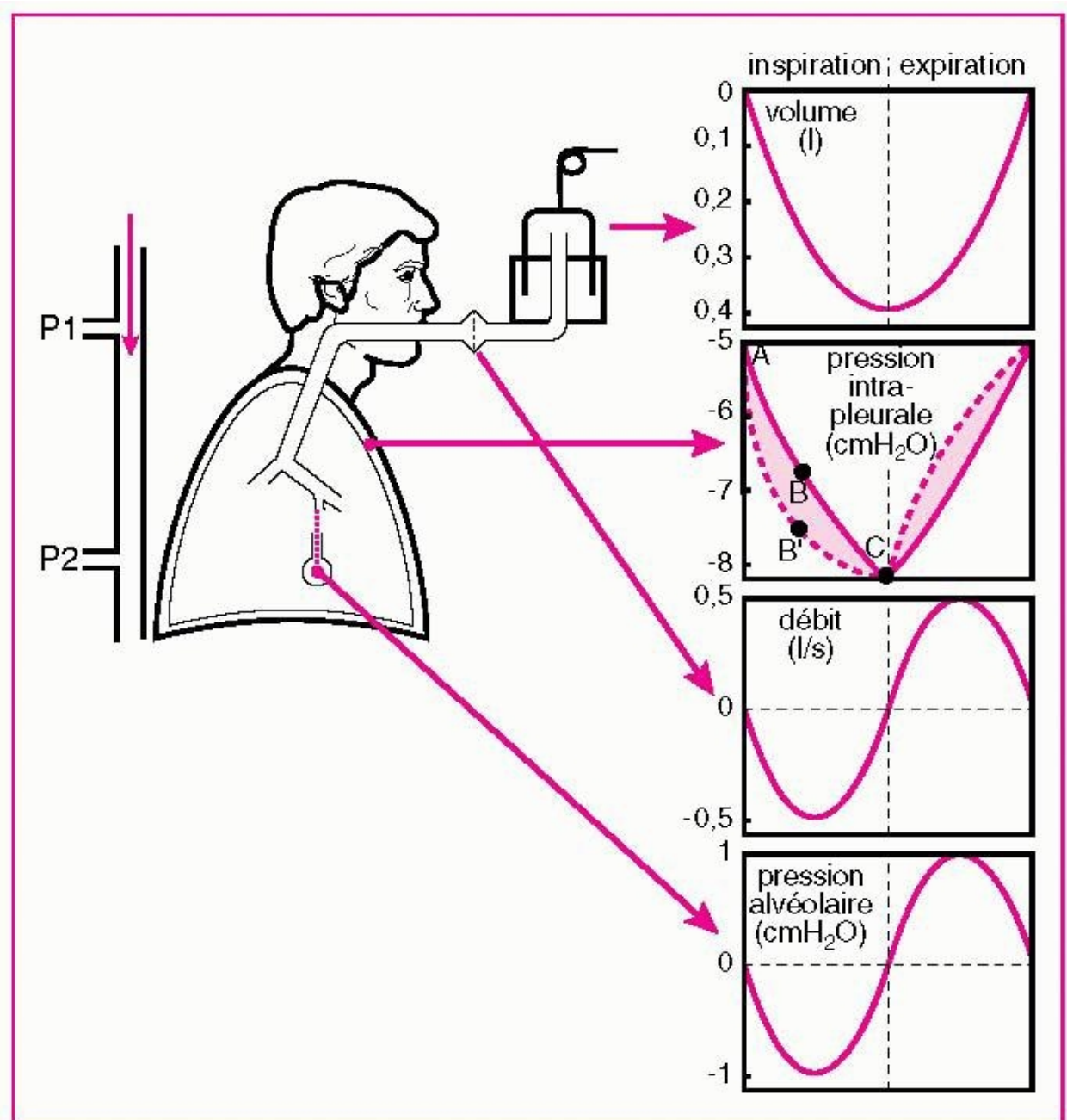


Figure 7.20 Pressions, volume et débit au cours d'un cycle ventilatoire.

La figure 7.20 montre l'évolution de la pression pleurale (en référence la pression barométrique) au cours d'un cycle ventilatoire. Elle est négative au début du cycle, à environ $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ en dessous de la pression barométrique. Cette pression pleurale diminue au cours de l'inspiration, destinée à vaincre la compliance pulmonaire (courbe B) mais aussi pour faire circuler le gaz dans la résistance des voies aériennes (zone hachurée): la résultante est représentée par la courbe B'. Il faut noter que cette zone hachurée est identique à la courbe de la pression alvéolaire. Cette pression alvéolaire correspond au produit de la résistance par le débit, et elle est donc égale à la pression barométrique aux points de débits nuls, c'est-à-dire lors des transitions inspiration-expiration et expiration-inspiration.

Retour au début

CIRCULATION PULMONAIRE

Note: Ce chapitre a été rédigé en collaboration avec Serge ADNOT (Faculté de Médecine de Créteil).

La circulation pulmonaire débute par le tronc de l'artère pulmonaire qui reçoit le sang veineux mêlé éjecté par le ventricule droit. Elle se termine par les quatre grosses veines pulmonaires qui contiennent du sang oxygéné et qui se drainent dans l'oreillette gauche.

La géométrie de cette circulation est complexe. L'artère pulmonaire se divise en artères lobaires puis en branches sublobaires, segmentaires, subsegmentaires, et lobulaires. Au terme de ces divisions se trouve le réseau de capillaires qui cheminent dans les parois alvéolaires. Au-delà se constitue le réseau veineux par la convergence et la réunions des branches veineuses.

La circulation pulmonaire est la seule circulation d'organe qui voit transiter la totalité du débit cardiaque. Ce système est principalement destiné à assurer les échanges gazeux (oxygénation artérielle et élimination du gaz carbonique); sa situation lui fait également exercer également un rôle métabolique important.

Pressions, débits, résistances

Pressions et résistances

Il s'agit normalement d'une circulation à basse pression, en comparaison à la circulation systémique; le tableau suivant compare des valeurs mesurées au repos:

	Pression entrée mmHg	Pression sortie mmHg	Débit l/min	Résistance (mmHg/l/min)
Circulation pulmonaire	15	5	5	≈ 2
systémique	100	2	5	≈ 20

La pression d'entrée mesurée dans l'artère pulmonaire (PAP moyenne) est, au repos, environ six fois moindre que celle de la circulation systémique (pression aortique moyenne); pourtant les pressions de sortie des deux circulations que sont la pression de l'oreillette gauche (POG) pour la circulation pulmonaire et la pression veineuse centrale (pression pour la circulation systémique) sont voisines.

La résistance vasculaire pulmonaire est généralement quantifiée, par analogie avec la loi d'Ohm, comme un quotient: la différence entre les pressions moyennes d'entrée (PAP) et de sortie (POG) divisée par un débit continu.

Dans la pratique, il est facile de cathétériser l'artère pulmonaire pour en mesurer la pression. Faute de pouvoir mesurer aisément la pression dans l'oreillette gauche, on estime la valeur POG par la pression recueillie en bout de sonde lorsque celle-ci est bloquée dans l'artère pulmonaire: en l'absence de débit, la pression à l'extrémité de la sonde s'équilibre en effet avec la pression de l'oreillette gauche.

La pression dans l'artère pulmonaire varie entre une valeur systolique (25 à 30 mmHg) et une valeur diastolique (8 à 10 mmHg). La différence entre ces deux valeurs est grande par rapport à la pression moyenne (15 mmHg): elle révèle le caractère très pulsatile de la circulation pulmonaire.

Le volume de sang présent dans la circulation pulmonaire est très petit, comparé à la circulation systémique. Chez un adulte normal, on peut estimer le volume sanguin pulmonaire à environ 500 ml, dont seulement 75 ml sont présents dans le lit capillaire, alors que la circulation systémique totalise plus de 4000 ml de sang.

Chez un sujet normal, une pression artérielle pulmonaire moyenne à 10 à 15 mmHg suffit à assurer un débit adéquat, ce qui révèle que le niveau de résistance vasculaire pulmonaire est étonnamment faible.

Le maintien des pressions et résistances artérielles pulmonaires à des valeurs très basses répond à plusieurs exigences:

- l'oxygène est un gaz peu soluble et donc diffuse difficilement de l'air vers le plasma. Pour que ce gaz puisse arriver dans le sang, à travers la paroi alvéolaire, il est nécessaire que la distance de diffusion soit la plus courte possible. Ceci implique des vaisseaux aux parois minces, ne pouvant donc supporter que des pressions intravasculaires faibles;

- la circulation pulmonaire et la circulation systémique étant montées en série, il est nécessaire que le débit cardiaque ne soit soumis aux exigences que d'une seule de ces deux circulations, sous peine de conflit. Le maintien de la pression artérielle systémique à des chiffres élevés étant un objectif primordial, c'est la régulation de la pression artérielle systémique qui est étroitement intriquée avec le contrôle du débit cardiaque. En pratique, le ventricule gauche impose le débit que doit assurer le ventricule droit. Il est donc essentiel que la postcharge du ventricule droit soit faible, de façon à permettre aisément à ce ventricule de modifier son volume d'éjection. Le maintien de pressions basses dans la circulation pulmonaire permet ainsi au ventricule droit, malgré la faible épaisseur de ses parois, de satisfaire les exigences de débit imposées par le ventricule gauche.

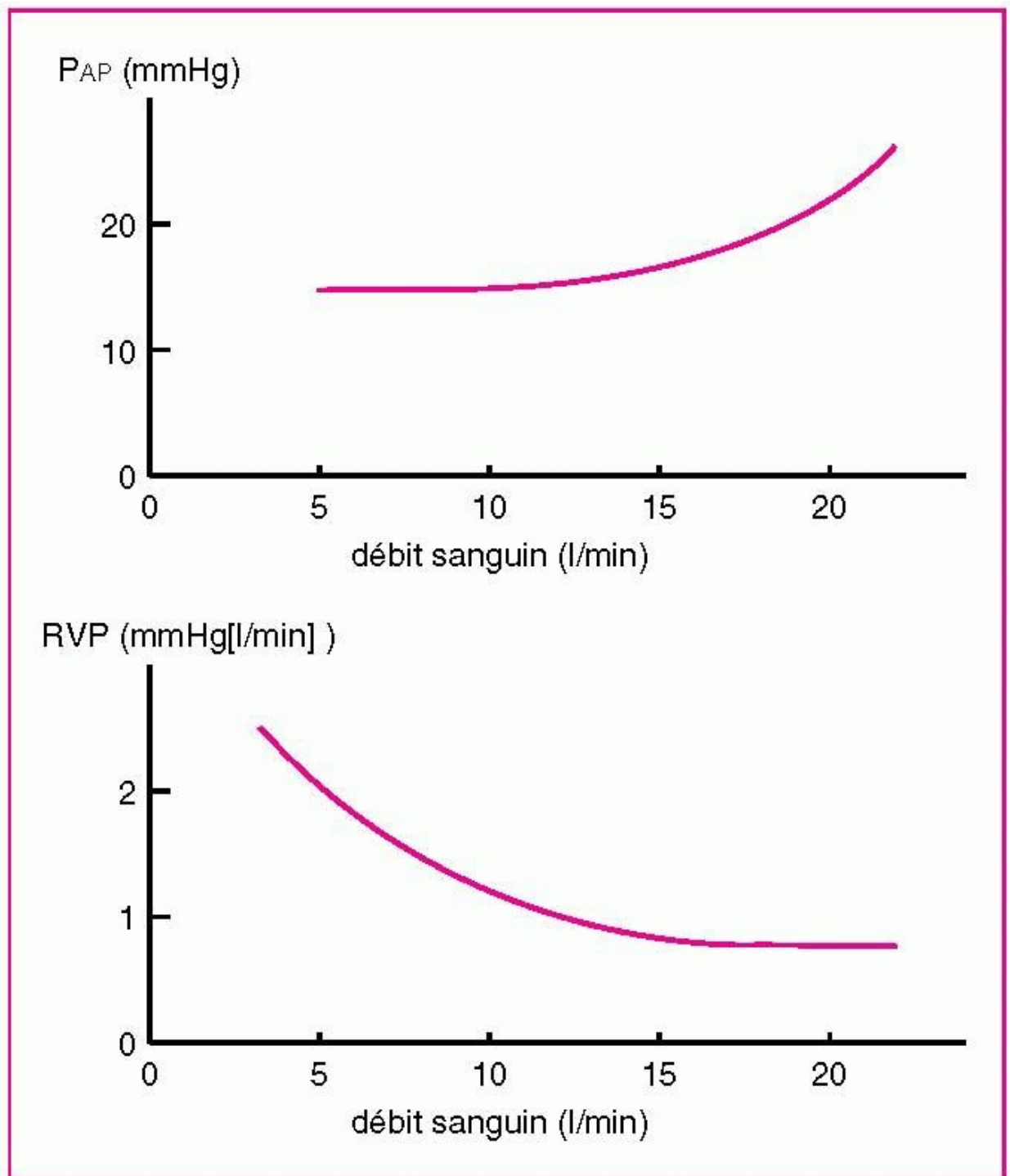


Figure 7.21 Variations de la pression artérielle pulmonaire (P_{AP}) et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) en fonction de l'augmentation du débit cardiaque au cours de l'exercice musculaire chez un sujet normal en position debout.

Relation pression-débit

L'évaluation des caractéristiques résistives de la circulation en faisant appel au calcul de la résistance vasculaire pulmonaire est a priori commode: cette évaluation reste malgré tout insuffisante car la relation pression-débit n'est pas linéaire.

La résistance vasculaire pulmonaire est déjà faible au repos: elle peut pourtant diminuer encore lorsque le débit cardiaque s'élève, au cours d'un exercice musculaire par exemple. La pression artérielle pulmonaire peut ainsi rester pratiquement inchangée alors même que le débit cardiaque de repos est multiplié par un facteur 2 ou 3 (Fig. 7.21). Audelà, la pression artérielle pulmonaire n'augmente que très modérément. Ce phénomène traduit la capacité qu'a la résistance vasculaire pulmonaire de varier lorsque le débit sanguin se modifie.

Ce type de relation pression-débit est spécifique de la circulation pulmonaire; elle s'explique par la diminution des résistances vasculaires pulmonaires dès l'augmentation du débit cardiaque. Elle autorise de grandes variations de débit tout en limitant les variations de pressions, et minimise ainsi le surcroît de travail imposé au ventricule droit dans les conditions d'un débit cardiaque élevé.

Facteurs régissant le niveau des résistances vasculaires pulmonaires

Facteurs mécaniques

Dans les conditions normales, les deux mécanismes qui permettent d'assurer le maintien des pressions basses dans la circulation pulmonaire utilisent des propriétés mécaniques du poumon: le recrutement et la distensibilité.

Recrutement (Fig. 7.22)

La distribution du débit sanguin au sein d'un poumon humain est extrêmement hétérogène.

Chez le sujet normal, en position debout, la décroissance du débit sanguin est quasi linéaire depuis la base jusqu'au sommet.

Le recrutement de zones vasculaires normalement peu perfusées représente le principal mécanisme qui permet la diminution des résistances vasculaires pulmonaires lorsque le débit cardiaque s'élève.

Pour comprendre les facteurs contribuant aux différences régionales de distribution de la perfusion, il est nécessaire d'analyser le devenir du sang qui se trouve dans le tronc de l'artère pulmonaire, où la pression moyenne est de 15 mmHg: on évalue pour cela la pression d'amont et la pression d'aval pour les différents lits capillaires régionaux.

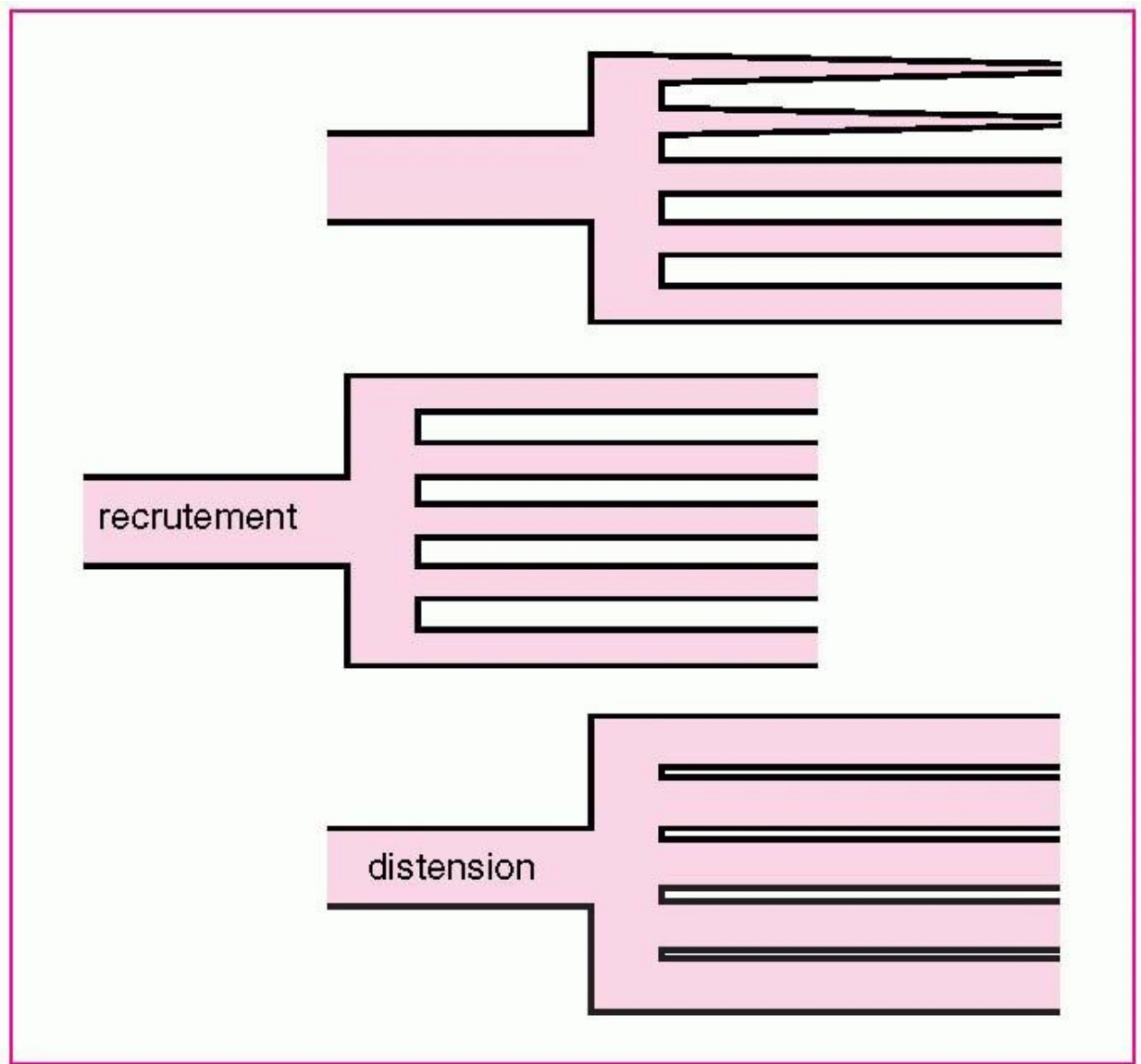


Figure 7.22 Représentation schématique des différentes modalités permettant d'obtenir la diminution de la résistance vasculaire pulmonaire. Recrutement: ouverture de vaisseaux préalablement fermés. Distension: accroissement de calibre des vaisseaux.

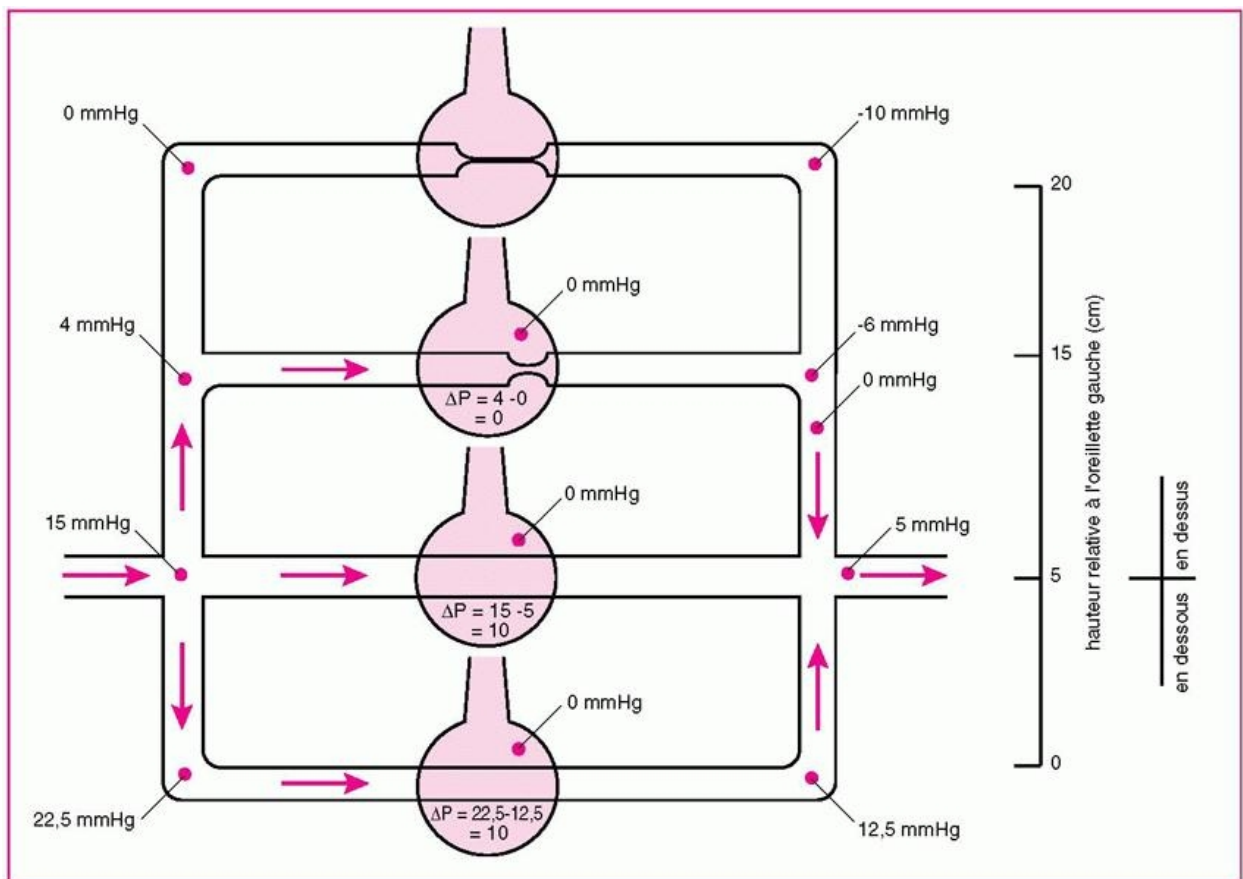


Figure 7.23 Différences régionales en termes de résistances vasculaires pulmonaires. Le débit régional est déterminé par la différence entre les pressions d'amont et d'aval.

Le sang qui se dirige vers les sommets pulmonaires doit donc s'élever sur une hauteur d'environ 20 cm chez un adulte en position assise ou debout. À chaque centimètre de hauteur franchi, la pression hydrostatique baisse de 1 cmH₂O, c'est-à-dire 0,75 mmHg. Au sommet pulmonaire, la pression intravasculaire sera nulle. À l'inverse, le sang qui atteint la base pulmonaire, 10 cm sous le hile, atteindra une pression de 22,5 mmHg. Ainsi, la pression intravasculaire d'amont varie notablement sur la hauteur du poumon.

Les pressions veineuses varient de façon similaire chez ce sujet assis. La pression de l'oreillette gauche est normalement de 5 mmHg. La pression régnant dans les veinules au sommet pulmonaire sera donc négative par rapport à la pression atmosphérique, et très inférieure à celle qui règne dans les veinules des bases pulmonaires.

La pression locale dans les veinules ne représente la pression d'aval de ce segment de la circulation pulmonaire que lorsqu'elle est plus grande que la pression alvéolaire. Lorsque cette pression veinulaire est inférieure à la pression alvéolaire, c'est alors la pression alvéolaire qui représente la pression d'aval. Il faut en effet considérer que la pression régnant à l'extérieur des vaisseaux capillaires pulmonaires est la pression alvéolaire. Dans le cas où la pression alvéolaire est supérieure à la pression veinulaire, la partie terminale du lit capillaire tend à se collaber, en raison d'une pression transmurale négative. S'il y

a collapsus, le débit cesse, la pression intravasculaire s'élève: le capillaire se rouvre alors et rétablit un débit, cette phase étant suivie d'une nouvelle fermeture. Une règle se dégage donc: *c'est la différence entre la pression d'amont et la pression alvéolaire qui représente la pression motrice*. Ce phénomène est identique au régime d'écoulement que l'on observe dans les cascades (waterfall).

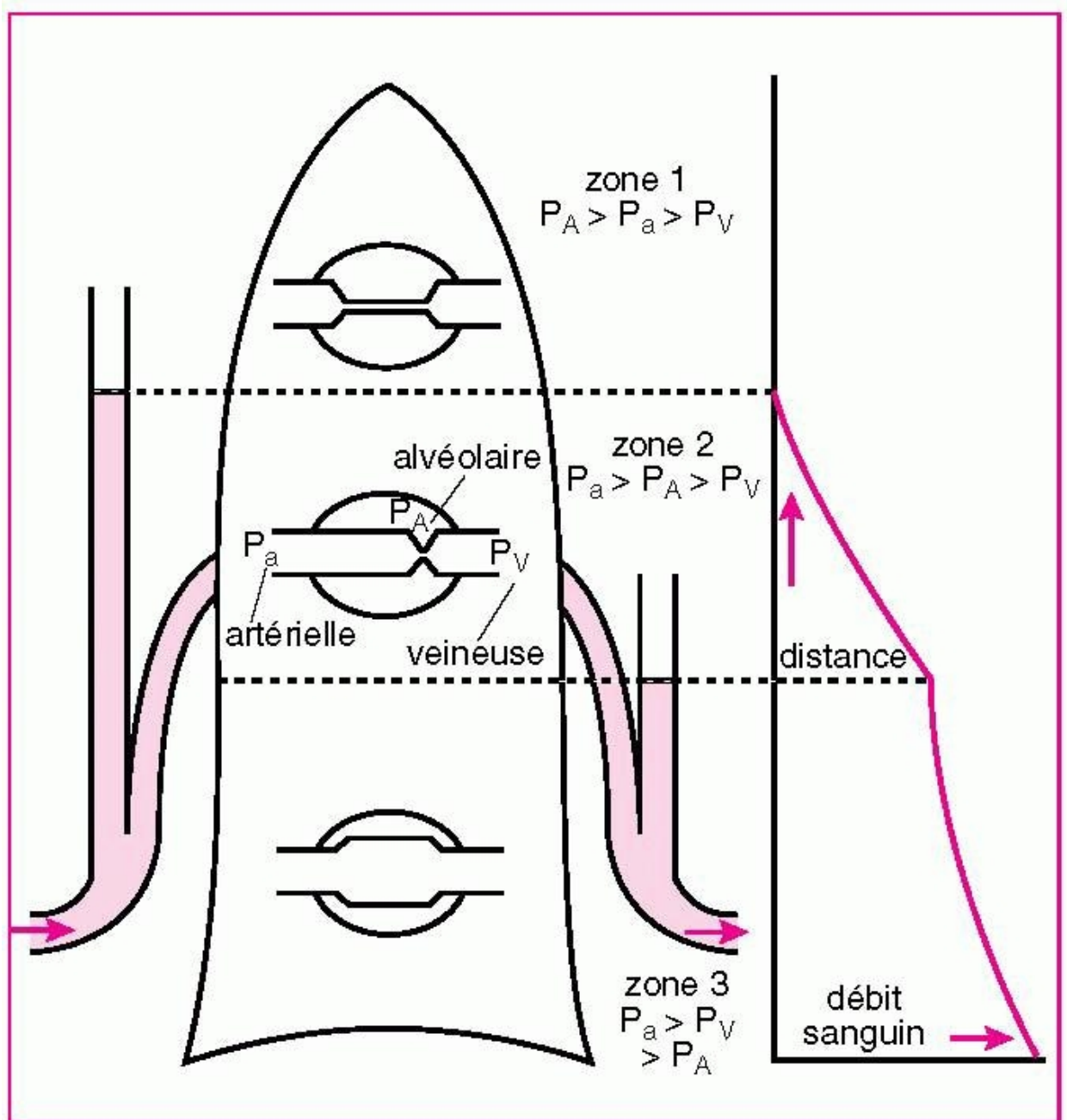


Figure 7.24 Relations résistance vasculaire pulmonaire et volume pulmonaire.

Les zones de perfusion pulmonaire

L'importance relative de chacune de ces pressions vasculaires permet de définir 3 zones depuis le sommet jusqu'à la base du poumon (Fig. 7.23).

- Zone 1: la pression alvéolaire peut y être supérieure à la pression artérielle

pulmonaire locale ($P_A > P_a$). À l'extrême, le débit peut y être nul. Cette zone pulmonaire, ventilée mais non perfusée, et qui ne sert a priori à rien pour les échanges gazeux, représente un espace mort alvéolaire. Cette zone peut cependant être recrutée entièrement au cours d'une élévation du débit cardiaque;

- Zone 2: c'est une zone de transition qui peut être le siège de recrutements importants pour de petites modifications de pression et de débit, et où $P_a > P_A > P_V$. C'est la différence ($P_a - P_A$) qui représente ici la pression motrice de perfusion.

- Zone 3: normalement, cette zone est complètement perfusée ($P_a > P_V > P_A$). Le débit y est donc déterminé par la différence artérioveineuse de pression ($P_a - P_V$).

La répartition dans le poumon de ces différentes zones dépend donc des valeurs de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et de la pression veineuse, cette dernière étant assimilable à la pression de l'oreillette gauche (POG).

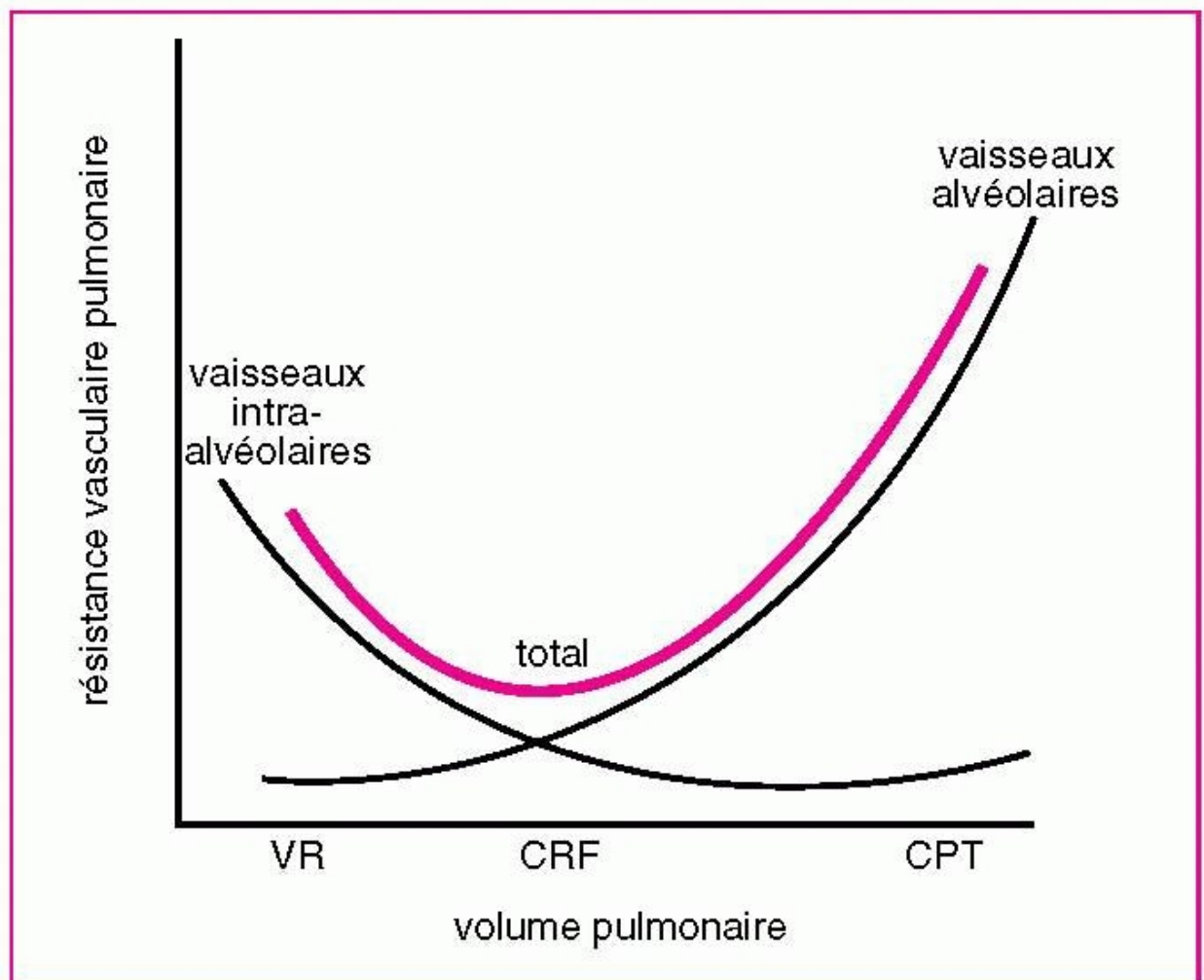


Figure 7.25 La résistance vasculaire pulmonaire dépend à la fois de l'état des vaisseaux extra-alvéolaires et de celui des vaisseaux alvéolaires. À bas volume, proche du volume résiduel (VR), la résistance vasculaire est surtout liée aux

vaisseaux extra-alvéolaires qui sont soumis à une pression intrathoracique à peine négative. Ces mêmes vaisseaux sont très distendus à haut volume pulmonaire, par une pression pleurale très négative. En revanche, les vaisseaux alvéolaires, coincés dans les parois alvéolaires, deviennent fortement résistifs à haut volume, à l'approche de la capacité pulmonaire totale (CPT). Le meilleur compromis résistif se trouve au volume de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF).

Si POG est anormalement haute et donc aussi PAP (cas de l'insuffisance cardiaque), la zone I cesse d'exister, et la zone II est d'autant moins étendue que POG est plus haute.

Si la PAP est haute et POG normale, il n'y a pas de zone I; c'est le cas de l'exercice physique et de toute hyperpression artérielle pulmonaire dite précapillaire.

Cette distribution, dépendante de la gravité, est modifiée par le changement de posture et par l'exercice. Au cours d'un exercice modéré, les débits des zones supérieure et moyenne augmentent, et les différences régionales deviennent moins importantes.

Distension (Fig. 7.22 et 7.24)

Du fait de la faible épaisseur des vaisseaux pulmonaires, et de leur propriété viscoélastique, les vaisseaux pulmonaires sont distensibles: le rayon des vaisseaux pulmonaires varie directement avec la modification de pression et de flux; cette propriété permet de réduire les résistances vasculaires pulmonaires. Ce mécanisme deviendrait surtout prépondérant lorsque les pressions deviennent relativement élevées, et que le recrutement est déjà intervenu pour des modifications de pression plus faibles.

Vaisseaux extra-alvéolaires et alvéolaires

Des modifications de la résistance vasculaire pulmonaire peuvent également être liées à un changement de diamètre des vaisseaux dits extra-alvéolaires, c'est-à-dire des vaisseaux de relatif grand diamètre par rapport aux capillaires, situés avant ou après la paroi alvéolaire proprement dite (Fig. 7.25).

La pression externe du cœur droit, du cœur gauche et du segment intramédiastinal de l'artère et des veines pulmonaires, correspond à la pression intrathoracique (pression intrapleurale de -2 à -8 cmH₂O). Pour les vaisseaux intrapulmonaires (gros troncs artériels et veineux), la pression externe est la pression interstitielle du poumon: cette pression diffère peu de la pression intrathoracique. Ainsi, plus la pression intrathoracique est négative, au cours de l'augmentation de volume pulmonaire, plus ces vaisseaux extra-alvéolaires sont distendus.

Cependant l'effet global du changement de volume pulmonaire sur la résistance vasculaire pulmonaire dépend également du comportement des vaisseaux alvéolaires. À haut volume pulmonaire, ceux-ci sont écrasés par l'étirement de la paroi alvéolaire et ils opposent une résistance croissante.

Vasomotricité de la circulation pulmonaire

Tonus vasculaire pulmonaire

À la différence de la circulation systémique dans laquelle le tonus vasculaire (état de contractilité des cellules musculaires lisses contenues dans la média des petites artérioles) est toujours élevé et participe à la régulation de la pression artérielle, le tonus vasculaire pulmonaire à l'état de base est très faible. En conditions basales, les cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires sont à l'état de relaxation; il est en effet pratiquement impossible, dans cette condition, d'obtenir pharmacologiquement une vasodilatation artérielle pulmonaire.

Le monoxyde d'azote (NO), médiateur endothélial responsable d'une relaxation du muscle lisse vasculaire, fait partie des médiateurs incriminés dans le maintien d'un tonus vasculaire bas. Il apparaît surtout très efficace pour lutter contre une vasoconstriction induite, comme par exemple lors d'une hypoxie ou dans le phénomène physiologique de la chute brutale des résistances vasculaires pulmonaires à la naissance.

Vasoconstriction hypoxique

La circulation pulmonaire est la seule circulation d'organe capable de réagir à une hypoxie par une vasoconstriction.

Il est actuellement établi que c'est le muscle lisse des petites artères pulmonaires (de calibre inférieur à 300 μm) qui se contracte en situation d'hypoxie. Ces artérioles se trouvent au niveau des bronchioles terminales.

Il faut rappeler que les artères pulmonaires cheminent au contact des bronches et que les artères musculaires, qui accompagnent les bronchioles terminales et respiratoires, sont entourées des alvéoles de l'unité respiratoire terminale. Il est donc vraisemblable que la PO_2 qui règne dans la paroi des petites artères musculaires soit plus proche de la PO_2 alvéolaire que de la PO_2 du sang veineux mêlé.

Le stimulus essentiel est la baisse de la pression partielle en O_2 du gaz alvéolaire en dessous d'un seuil qui se situe autour de 60 mmHg.

À côté de ce stimulus prédominant, il a été démontré qu'une diminution de la pression en O_2 du sang veineux mêlé renforce la vasoconstriction hypoxique.

Le mécanisme de la vasoconstriction hypoxique reste incomplètement clarifié: l'hypoxie agirait directement, en dehors de toute médiation humorale ou nerveuse, sur des canaux potassiques situés sur la membrane des cellules musculaires lisses artériolaires. La fermeture de ces canaux aurait pour conséquence une dépolarisation membranaire, responsable d'une ouverture secondaire de canaux calciques potentiel-dépendants. Bien que ces canaux potassiques soient maintenant fonctionnellement caractérisés, on ne connaît pas encore leur structure moléculaire.

Ce mécanisme explique que des agents comme les antagonistes calciques ou

d'autres vasodilatateurs comme la prostacycline ou le NO puissent inhiber la vasoconstriction hypoxique et être utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Cette réponse par une vasoconstriction hypoxique apparaît comme un mécanisme d'autoadaptation: elle permet d'ajuster, dans un territoire pulmonaire donné, la perfusion à la ventilation alvéolaire et de maintenir ainsi un rapport ventilation/perfusion au plus proche de la valeur optimale.

La vasoconstriction dévie le débit sanguin des zones pulmonaires hypoxiques et le redirige vers d'autres zones (Fig. 7.26). Ainsi, en cas d'atteintes pulmonaires dans lesquelles certaines régions peuvent ne plus être ventilées (infection pulmonaire, obstruction bronchique) mais restent perfusées, les anomalies des échanges gazeux sont atténuées grâce à la diminution de l'effet shunt ou du shunt (se référer au chapitre sur la formation du sang artériel).

La vasoconstriction hypoxique apparaît donc comme un système de défense permettant de protéger et d'optimiser les échanges gazeux.

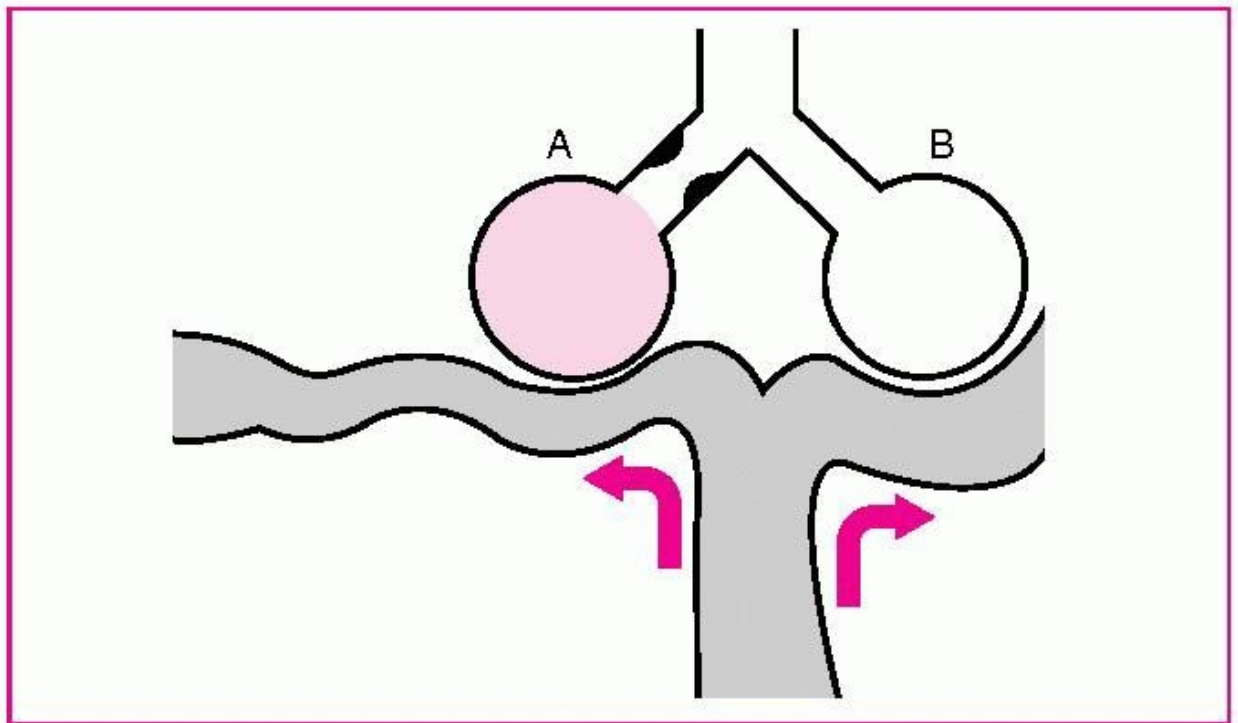


Figure 7.26 L'alvéole A a totalement perdu sa fonction d'échanges gazeux. Le retentissement sur l'oxygénation du sang est cependant modéré par la vasoconstriction hypoxique artériolaire pulmonaire qui dérive le débit sanguin vers les alvéoles normalement ventilées.

Lorsqu'elle se limite à un territoire du poumon, le retentissement de cette vasoconstriction est souvent nul sur la pression artérielle pulmonaire. Par contre, lorsqu'elle est généralisée (hypoxie d'altitude, lésions pulmonaires diffuses), elle entraîne une élévation de la pression artérielle pulmonaire qui peut devenir considérable. L'hypertension artérielle pulmonaire qui en résulte augmente le travail du ventricule droit au repos. De plus, le recrutement et la distensibilité

sont réduits ou absents, et ceci se traduit à l'effort par une majoration importante des pressions artérielles pulmonaires: cette élévation gêne l'éjection ventriculaire droite et s'oppose donc à l'augmentation du débit cardiaque. À l'extrême, cette situation aboutit à l'insuffisance cardiaque droite au cours de laquelle le débit cardiaque est inadapté même au repos.

Au cours d'une hypoxie prolongée, des modifications structurales des vaisseaux pulmonaires apparaissent rapidement: épaissement de la paroi des artères muscularisées, extension de ces vaisseaux muscularisés vers des zones qui en sont habituellement dépourvues, réduction du nombre d'artérioles fonctionnelles. Ces modifications aboutissent au développement de l'hypertension artérielle pulmonaire dite *fixée*, car la composante vasoconstrictrice y est faible. La physiopathologie de ces modifications structurales vasculaires semble faire intervenir d'autres effets cellulaires de l'hypoxie. On sait en effet que l'hypoxie induit l'expression de certains gènes impliqués dans la prolifération des cellules musculaires lisses et la production de matrice extracellulaire. Ainsi l'hypoxie induirait l'expression du transporteur de la sérotonine largement présent sur les cellules musculaires lisses pulmonaires; la sérotonine ainsi internalisée aurait une action mitogène responsable du remaniement de la paroi vasculaire.

Transferts liquidiens

Mouvements liquidiens

Un flux net d'eau, de solutés et de protéines sort en permanence des vaisseaux pulmonaires vers l'interstitium. En effet, l'endothélium pulmonaire est normalement perméable, et le bilan des forces de filtration tend à faire sortir le fluide des vaisseaux.

L'ordre de grandeur de ce flux est de 5 à 10 ml/h. Cette perte d'eau est apparemment négligeable par rapport au débit sanguin traversant les poumons: un drainage des septums alvéolaires est pourtant nécessaire sinon ce flux suffirait à épaissir la barrière air-sang voire à créer une inondation alvéolaire (œdème alvéolaire). Ce drainage est assuré par les vaisseaux lymphatiques.

La fuite est répartie sur l'ensemble du lit vasculaire, depuis les artérioles jusqu'aux veinules. Cependant, du fait de l'énorme surface du lit capillaire pulmonaire, c'est à ce niveau qu'est essentiellement observé ce flux, et tout particulièrement au niveau des capillaires extra-alvéolaires qui sont localisés à la jonction des parois alvéolaires (*vaisseaux d'angle*) (voir paragraphe surfactant).

Le passage à travers la paroi endothéliale utilise essentiellement la voie intercellulaire, c'est-à-dire à travers les jonctions intercellulaires. L'interstitium est un milieu complexe, subdivisé en deux compartiments: interstitium alvéolaire périmicrovasculaire, et interstitium conjonctif lâche péribronchovasculaire. Cet interstitium se comporte comme un gel, capable de s'hydrater sans variations notables de pression. Si une anomalie de perméabilité entraîne une augmentation importante du flux, les capacités de drainage peuvent être dépassées et le fluide s'accumule prioritairement dans l'espace péribronchovasculaire.

Forces en présence: l'équation de Starling

Les mouvements de liquide traversant l'endothélium microvasculaire pulmonaire, comme ceux touchant les autres lits microvasculaires, obéissent à une règle générale décrite par l'équation de Starling. Cette équation lie le flux net transendothélial aux pressions hydrostatiques microvasculaire et périmicrovasculaire (P_{mv} et P_{pmv}) et aux pressions osmotiques correspondantes (π_{mv} et π_{pmv}):

$$f = K [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma_d (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

f est le débit de filtration; K est la conductance hydraulique ou coefficient de filtration capillaire et elle inclue la surface d'échange; σ_d est le coefficient de réflexion de la barrière face aux molécules (égal à 1 si la barrière est totalement imperméable aux protéines et à 0 si elle est totalement perméable; habituellement σ_d est égal à 0,75).

Une estimation de P_{mv} est possible en soustrayant 60% de la différence artérioveineuse à la pression de l'artère pulmonaire: elle est d'environ 10 mmHg en conditions normales. La pression hydrostatique interstitielle (P_{pmv}) est considérée comme négative en raison des forces de surface alvéolaire: elle peut être estimée à -12 mmHg. Quant aux pressions osmotiques, elles sont d'environ 20 mmHg en intravasculaire et de 10 mmHg en périmicrovasculaire.

L'équation de Starling appliquée aux capillaires pulmonaires donne une valeur positive qui indique un flux net sortant des capillaires:

$$f = K \{ (10 - (-12)) - 0,75 (20 - 10) \}$$

$$f = K (22 - 7,5)$$

Le débit de filtration sera d'autant plus élevé que la pression microvasculaire sera haute. C'est par exemple le cas lors d'une insuffisance cardiaque gauche, où ce débit augmenté peut être à l'origine d'un œdème pulmonaire.

Facteurs de sécurité

On estime que l'augmentation de la pression microvasculaire n'entraîne pas d'accumulation apparente de liquide dans l'interstitium tant qu'elle n'atteint pas 20-25 mmHg. Il existe donc des mécanismes de sécurité permettant au poumon de varier cette pression microvasculaire sans entraîner d'œdème pulmonaire: il s'agit du réajustement des forces transvasculaires et du drainage lymphatique.

- une augmentation de la filtration d'un liquide pauvre en protéines réduit la pression osmotique du liquide interstitiel: la pression motrice, telle qu'elle est calculée par l'équation de Starling, diminue donc;

- le filtrat endothélial s'écoule dans l'interstitium jusqu'aux capillaires lymphatiques initiaux situés à la jonction des compartiments alvéolaire et extra-alvéolaire. Les lymphatiques cheminent ensuite dans l'espace interstitiel entourant les bronchioles et les artéioles. Le système lymphatique pulmonaire atteint les hiles et se termine dans la circulation veineuse. Ce drainage lymphatique est le système de protection essentiel de protection contre la

survenue d'un œdème pulmonaire.

Rôle métabolique de la circulation pulmonaire

L'*endothélium vasculaire pulmonaire* représente à lui seul un véritable organe dont la surface de 125 m^2 est au moins égale à celle de l'endothélium vasculaire systémique et du même ordre que celui de la surface alvéolaire. Du fait de sa grande surface et de sa situation stratégique exceptionnelle, l'endothélium vasculaire pulmonaire assure plusieurs fonctions:

- il sert de *barrière* aux liquides, solutés et macromolécules, entre le sang, le parenchyme pulmonaire et les alvéoles. Cette fonction est assurée en grande partie grâce à des processus actifs;
- il est *antithrombogénique* grâce aux propriétés de surface des cellules endothéliales, et possède une action antiagrégante et anticoagulante (synthèse de prostaglandine I_2 , et de facteurs endothéliaux tels que le facteur endothélial relaxant);
- il exerce de nombreuses fonctions métaboliques en *captant et inactivant* spécifiquement nombre d'amines et peptides endogènes (noradrénaline, sérotonine, bradykinine, facteur natriurétique auriculaire) ou en *activant* certains peptides endogènes comme l'angiotensine I en angiotensine II grâce à des enzymes membranaires, ectoenzymes tels que l'enzyme de conversion;

Retour au début

ÉCHANGES GAZEUX

Les gaz respiratoires sont l'oxygène O_2 et le gaz carbonique CO_2 . L'oxygène est puisé par le système ventilatoire dans son réservoir qu'est l'atmosphère, et est amené jusqu'aux tissus (Fig. 7.27) où il est utilisé pour la fabrication d'énergie dans le cadre de la combustion oxydative des aliments. L'un des déchets de cette réaction est le CO_2 qui est éliminé par voie pulmonaire.

Dans des conditions d'état stable, l'organisme impose un besoin en O_2 correspondant à sa consommation tissulaire en O_2 (O_2 exprimée en l/min). En d'autres termes, ce n'est pas le poumon qui détermine l'apport d' O_2 : il ne fait que prendre en compte la contrainte que lui imposent les tissus du reste de l'organisme.

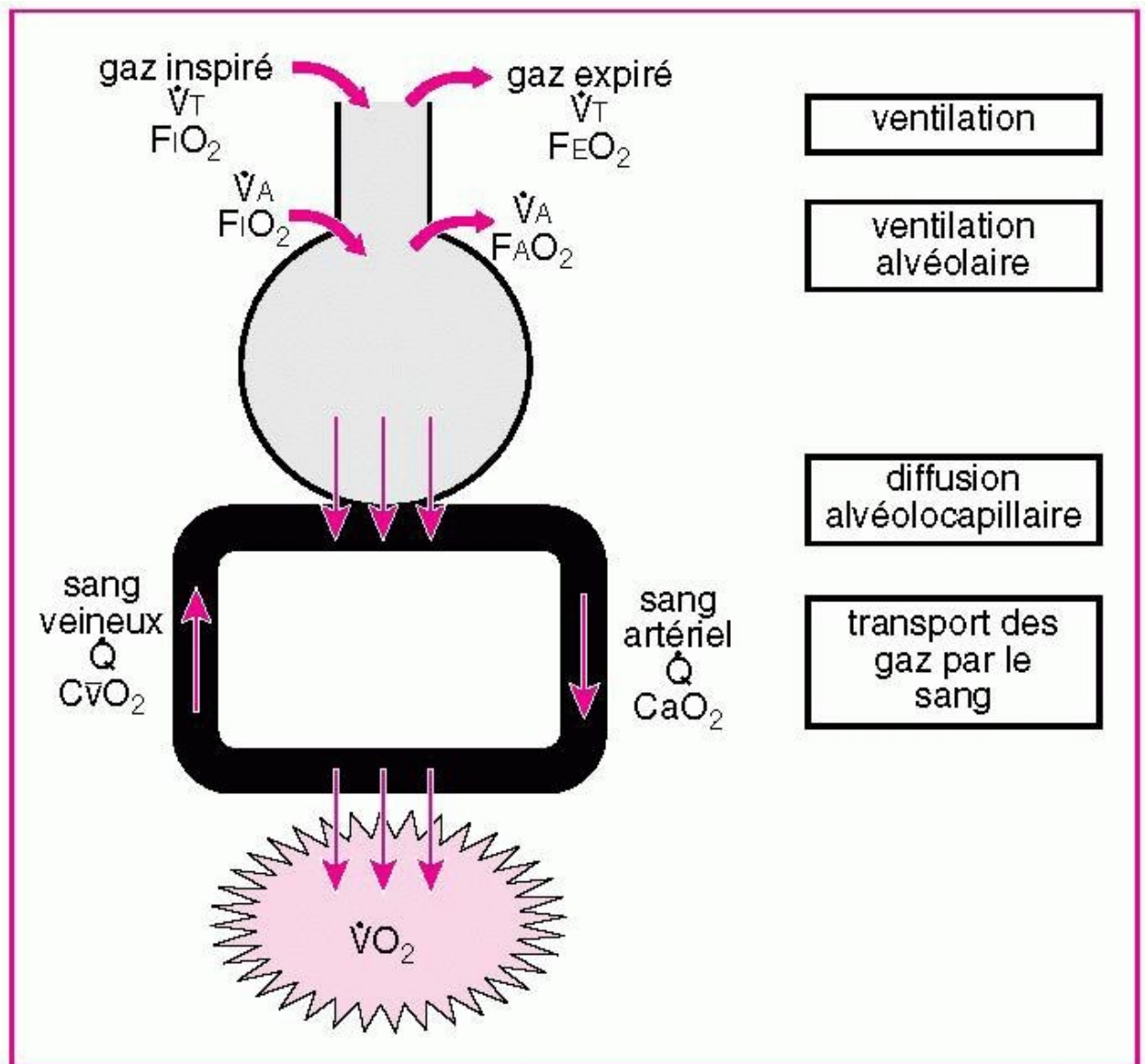


Figure 7.27 Principales étapes du trajet de l'O₂ depuis l'atmosphère jusqu'aux tissus. La ventilation est nommée T et la ventilation alvéolaire A, tant en inspiration qu'en expiration (on fait ici l'hypothèse que le quotient respiratoire est égal à 1). $\dot{V}_T$ est le débit sanguin. F_{IO_2} , F_{EO_2} , F_{AO_2} sont les concentrations en oxygène respectivement dans les gaz inspiré, expiré et alvéolaire. C_{VO_2} et C_{AO_2} sont les concentrations dans le sang veineux mêlé et le sang artériel.

Qu'il y ait hypo- ou hyperfonctionnement du système pulmonaire, la O₂ sera constante si l'activité des tissus ne s'est pas modifiée.

Nous envisagerons successivement (Fig. 7.28):

- les modifications des gaz respiratoires entre l'atmosphère et les alvéoles;
- les mécanismes du transfert des gaz respiratoires à travers la barrière alvéolocapillaire;
- la fonction respiratoire du sang, c'est-à-dire ses capacités de transport de l'O₂

et du CO_2 ;

- la formation du sang artériel à partir des différents sangs capillaires régionaux, ces derniers étant obtenus après le passage des gaz respiratoires à travers la barrière alvéolocapillaire, et la fixation des gaz sur les transporteurs sanguins.

Gaz inspiré, expiré et alvéolaire la diffusion alvéolocapillaire

Gaz inspiré et expiré

Le gaz inspiré peut être décrit en termes de pression totale, de pression partielle des gaz qui le composent, et de concentration (ou fraction) de ces gaz.

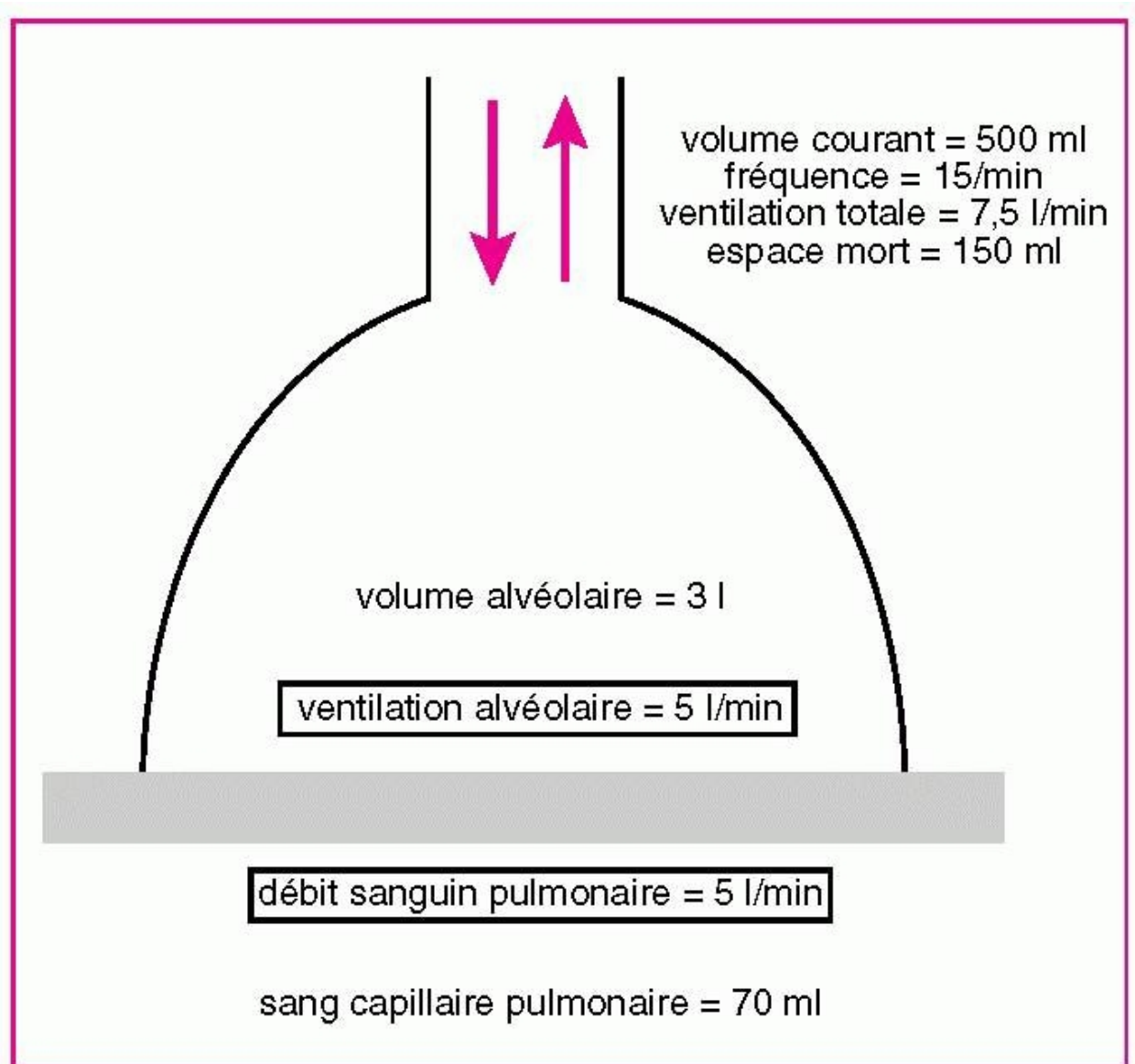


Figure 7.28 Représentation schématique du système respiratoire, situant les différents intervenants dans les échanges gazeux. Les chiffres indiqués n'ont qu'une valeur indicative, la variabilité inter-individuelle étant importante.

Pression totale barométrique

Elle est fonction de l'environnement où se trouve le sujet. Au niveau de la mer,

elle est approximativement de 760 mmHg (100 kPa). Elle diminue à l'altitude. Elle augmente au cours d'une plongée sous marine ou lorsqu'un sujet est placé dans un *caisson hyperbare*, par exemple dans le cadre du traitement d'une intoxication par le monoxyde de carbone.

Concentration ou fraction des gaz inspirés

Elle correspond à la nature du mélange inspiré.

L'air atmosphérique comprend:

21% d'O₂, 0% de CO₂, 79% d'azote (N₂)

FIO₂ = 0,21 soit 21% (fraction inspirée d'O₂)

FICO₂ = 0

FIN₂ = 0,79 ou 79%

La composition de l'air atmosphérique ne change pas avec l'altitude:

La FIO₂ reste à 0,21 au sommet du mont Everest comme au niveau de la mer.

On peut faire inhaler, à titre thérapeutique, des mélanges enrichis en O₂: la FIO₂ est alors supérieure à 0,21 (au détriment de l'azote) et peut même être égale à 1 lors de d'inhalation d'O₂ pur.

La pression partielle des gaz inspirés peut se calculer facilement puisque, pour un gaz placé dans un milieu gazeux:

pression partielle = (pression totale) × (fraction)

Or, de la vapeur d'eau est présente dans le gaz inspiré, et ces fractions sont obtenues pour un gaz sec: on doit déduire la pression de vapeur d'eau de la pression totale. Le gaz inspiré étant réchauffé à 37°C et totalement saturé en vapeur d'eau, la pression partielle de cette dernière est considérée comme égale à 47 mmHg (6,2 kPa).

$$\begin{array}{lcl} \text{pression partielle} & = & (\text{pression totale} - 47) \times (\text{fraction}) \\ (\text{mmHg}) & & (\text{mmHg}) \end{array}$$

Gaz expiré

Après avoir relargué l'oxygène (consommation d'O₂: O₂) et s'être chargé en CO₂ (production de CO₂: CO₂) dans l'alvéole, le gaz est expiré.

Le rapport CO₂/O₂ ou quotient respiratoire (R) est fonction du type d'aliments métabolisés par les tissus périphériques. Lorsque CO₂ est inférieure à O₂, la ventilation expirée est légèrement inférieure à la ventilation inspirée.

Dans la suite du raisonnement, nous considérerons que CO₂ = O₂ (R = 1) et

donc que les ventilations inspirée et expirée sont les mêmes. Cette ventilation T exprimé en l/min est égale au produit du volume courant V_T par la fréquence ventilatoire f :

$$T = V_T \cdot f$$

La composition du gaz expiré est fonction:

- de la composition du gaz inspiré;
- des besoins des tissus: O_2 , CO_2 ;
- de la ventilation assurée par le système pulmonaire.

Les équations suivantes sont basées sur le principe de la conservation de la masse:

$$O_2 = T \cdot FIO_2 - T \cdot FEO_2$$

$$CO_2 = T \cdot FECO_2 - T \cdot FICO_2$$

d'où:

$$O_2 = T \cdot (FIO_2 - FEO_2)$$

$$CO_2 = T \cdot FECO_2$$

Gaz alvéolaire et espace mort

Le gaz expiré n'est pas du gaz alvéolaire.

En effet, le gaz qui est expiré provient certes pour la plus grande partie des alvéoles, mais il comprend aussi *du gaz qui n'a séjourné que dans les voies aériennes* sans pénétrer dans les alvéoles. En termes d'échanges gazeux, les voies aériennes sont un *espace mort* (Fig. 7.29): il ne possède pas de réseau capillaire sanguin à large surface de contact air-sang.

Le volume de cet espace mort anatomique (V_D) est de l'ordre de 0,150 l. Ainsi, sur 0,450 l, seuls 0,300 l seront utilisés pour les échanges gazeux. La totalité de la ventilation n'est donc pas efficace, et l'on peut donc calculer une ventilation alvéolaire (A) qui est la partie utile de la ventilation.

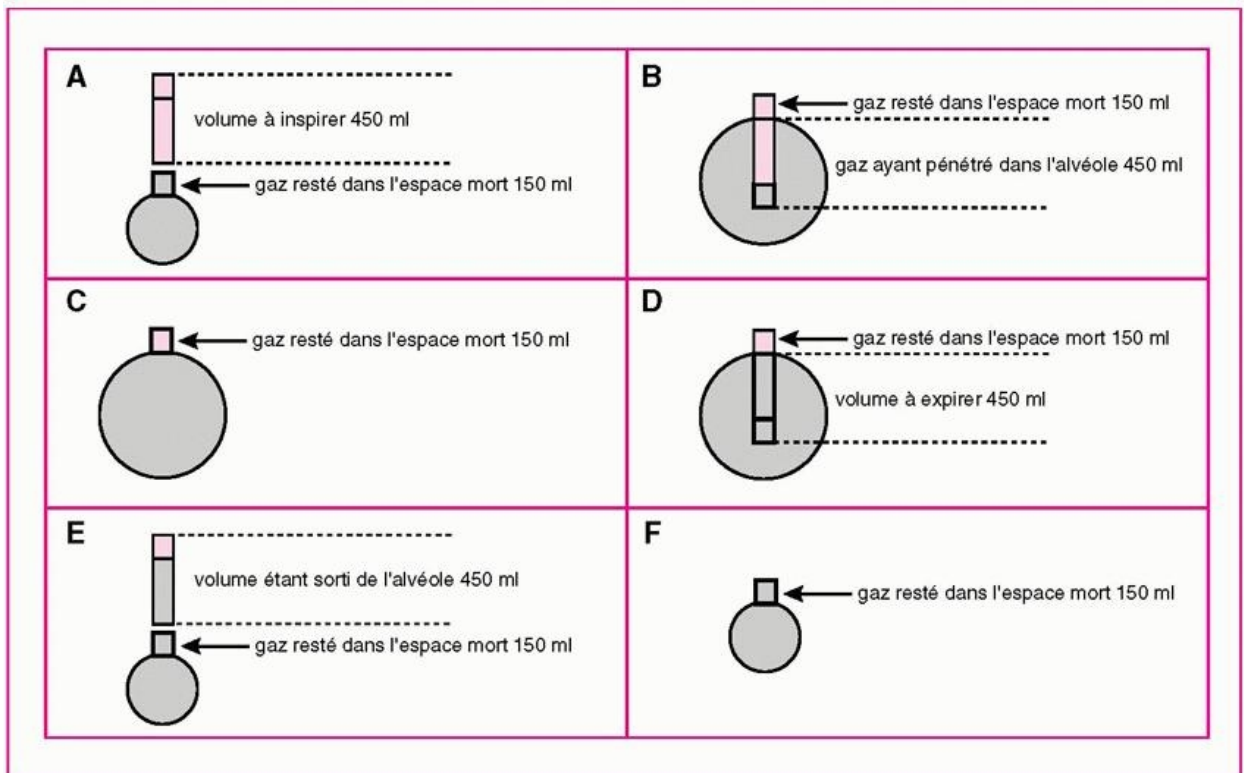


Figure 7.29 Représentation schématisée de la notion d'espace mort. En A le sujet se prépare à inspirer. En B et C l'inspiration a eu lieu; le schéma B montre que le sujet n'a fait pénétrer dans les alvéoles que 300 ml de gaz atmosphérique, alors que les alvéoles ont augmenté leur volume de 450 ml. En D le sujet se prépare à expirer. En E et F: l'expiration est achevée; le schéma E montre que le sujet n'a fait sortir des alvéoles que 300 ml de gaz alvéolaire, alors que les alvéoles ont diminué leur volume de 450 ml.

$$A = T - (VD \cdot f)$$

Cette ventilation alvéolaire est une notion théorique: la ventilation des alvéoles est égale à T, A représentant la part utile de cette T.

En raisonnant sur ce modèle théorique, on peut estimer que les alvéoles utilisent une ventilation A: sa composition à l'inspiration est celle du gaz inspiré ($FIO_2 = 0,21$ $FICO_2 = 0$), et elle devient à l'expiration celle du gaz alvéolaire (FAO_2 et $FACO_2$).

D'où les équations:

$$O_2 = A \cdot FIO_2 - A \cdot FAO_2$$

$$CO_2 = A \cdot FACO_2 - A \cdot FICO_2$$

$$O_2 = A \cdot (FIO_2 - FAO_2)$$

$$CO_2 = A \cdot FACO_2$$

Les tableaux suivants donnent les ordres de grandeurs des fractions et pressions partielles en O_2 et CO_2 dans les gaz inspiré, expiré et alvéolaire:

Fraction	O ₂	CO ₂
Gaz inspiré	0,21	0
Gaz expiré	0,175	0,035
Gaz alvéolaire	0,14	0,055
Pression (mmHg)	O ₂	CO ₂
Gaz inspiré	150	0
Gaz alvéolaire	100	40

Le gaz expiré est différent du gaz alvéolaire: le gaz qui sort de l'alvéole est dilué avec le gaz qui est resté dans l'espace mort et a gardé sa composition du gaz ambiant, riche en O₂ et sans CO₂.

La kinésithérapie respiratoire exploite l'espace mort lorsqu'elle utilise la technique de *ventilation dirigée* où l'on demande au sujet de modifier son mode de ventilation en augmentant son volume courant et en réduisant sa fréquence ventilatoire. Ce type de ventilation minimise l'influence gazométrique de l'espace mort.

Diffusion alvéolocapillaire

C'est par un processus de diffusion que les molécules d'O₂ passent du gaz alvéolaire vers le sang capillaire pulmonaire (mais également du sang capillaire périphérique vers les tissus). Le mouvement des molécules de CO₂ se fait en sens opposé.

Ces deux gaz O₂ et CO₂ sont l'objet de réactions chimiques dans le sang. Ces réactions vont permettre une augmentation considérable du pouvoir de transport du sang.

Le transfert des gaz de l'alvéole vers le sang se fait en deux étapes:

- la diffusion à travers la membrane alvéolocapillaire qui présente les caractéristiques d'une très grande surface (70 m²) et d'une faible épaisseur (0,2 à 1 µm);
- la diffusion et la fixation dans le sang capillaire pulmonaire: le volume de celui-ci est très faible (70 à 150 ml) et s'étale en un film mince (5 à 8 µm d'épaisseur) qui circule à faible vitesse, de l'ordre de 0,1 mm/s, dans un réseau serré où chaque globule séjourne pendant un temps de 0,3 à 1 s.

Les gaz rencontrent ainsi deux résistances en série: la membrane et le sang.

La différence des pressions partielles entre l'alvéole (PA) et les capillaires (Pcap) est le moteur du transfert à travers ces deux résistances.

La capacité de transfert pulmonaire (DL) pour un gaz x est définie comme le volume transféré des alvéoles vers le sang par unité de temps (X) rapporté à la différence de pression partielle entre l'alvéole et le capillaire sanguin:

$$DL = X / (P_{AX} - P_{capX})$$

Ce paramètre a la signification d'une conductance.

Si l'on nomme DM la capacité de transfert de la membrane et DS la capacité de transfert du sang, on obtient la relation.

$$1/DL = 1/DM + 1/DS$$

Capacité de transfert de la membrane

La loi de Fick sur la diffusion indique que DM est:

- proportionnelle à la *surface* d'échange;
- inversement proportionnelle à l'*épaisseur* de la membrane;
- inversement proportionnelle à la racine carrée du *poids moléculaire* du gaz qui passe;
- proportionnelle à la *solubilité* du gaz.

Capacité de transfert du sang

La résistance du sang est essentiellement représentée par les globules rouges, la résistance opposée par le plasma étant minime. Le transfert érythrocytaire se fait sur un milieu mobile et non à travers une structure fixe comme la membrane. Les cinétiques respectives de la fixation globulaire et de la circulation sanguine capillaire peuvent donc interférer l'une avec l'autre. Ainsi, la fixation diminue si la combinaison chimique est lente ou si la vitesse circulatoire est élevée.

Le phénomène de diffusion est influencé par la façon dont le sang prend en charge le gaz qui franchit la barrière. Une grande solubilité du gaz dans le sang impose qu'un nombre plus grand de molécules franchissent la barrière pour entraîner une modification de la pression partielle dans le sang: le processus de diffusion, dans ce cas de grande solubilité, est plus difficile.

Transfert de l'O₂ et du CO₂

La résistance à la diffusion qu'oppose la membrane des globules rouges et la relative lenteur de la réaction chimique de l'hémoglobine avec ses ligands, sont considérées comme les facteurs essentiels qui limitent la diffusion de l'O₂. De plus, une diminution du volume capillaire pulmonaire peut limiter ce processus de diffusion de l'O₂.

Chez le sujet normal, on estime que la pression partielle capillaire en O₂ passe de sa valeur *veineuse* de 40 mmHg (5,3 kPa) à une valeur égale à celle de la pression partielle alvéolaire après 0,2 à 0,3 s: cet équilibre est normalement atteint au tiers du trajet capillaire où la diffusion cesse (Fig. 7.30). Une large *réserve diffusionnelle* est donc disponible.

Cependant, les résistances membranaire et érythrocytaire à la diffusion peuvent devenir des facteurs limitants et empêcher l'équilibre des pressions partielles alvéolaire et capillaire.

Au cours de l'exercice extrême, le débit cardiaque augmente de 4 à 5 fois et le temps de séjour des globules dans le capillaire pulmonaire peut être réduit à moins d'un tiers de sa valeur de base, jusqu'à se rapprocher du temps de fixation de l'O₂ sur l'hémoglobine.

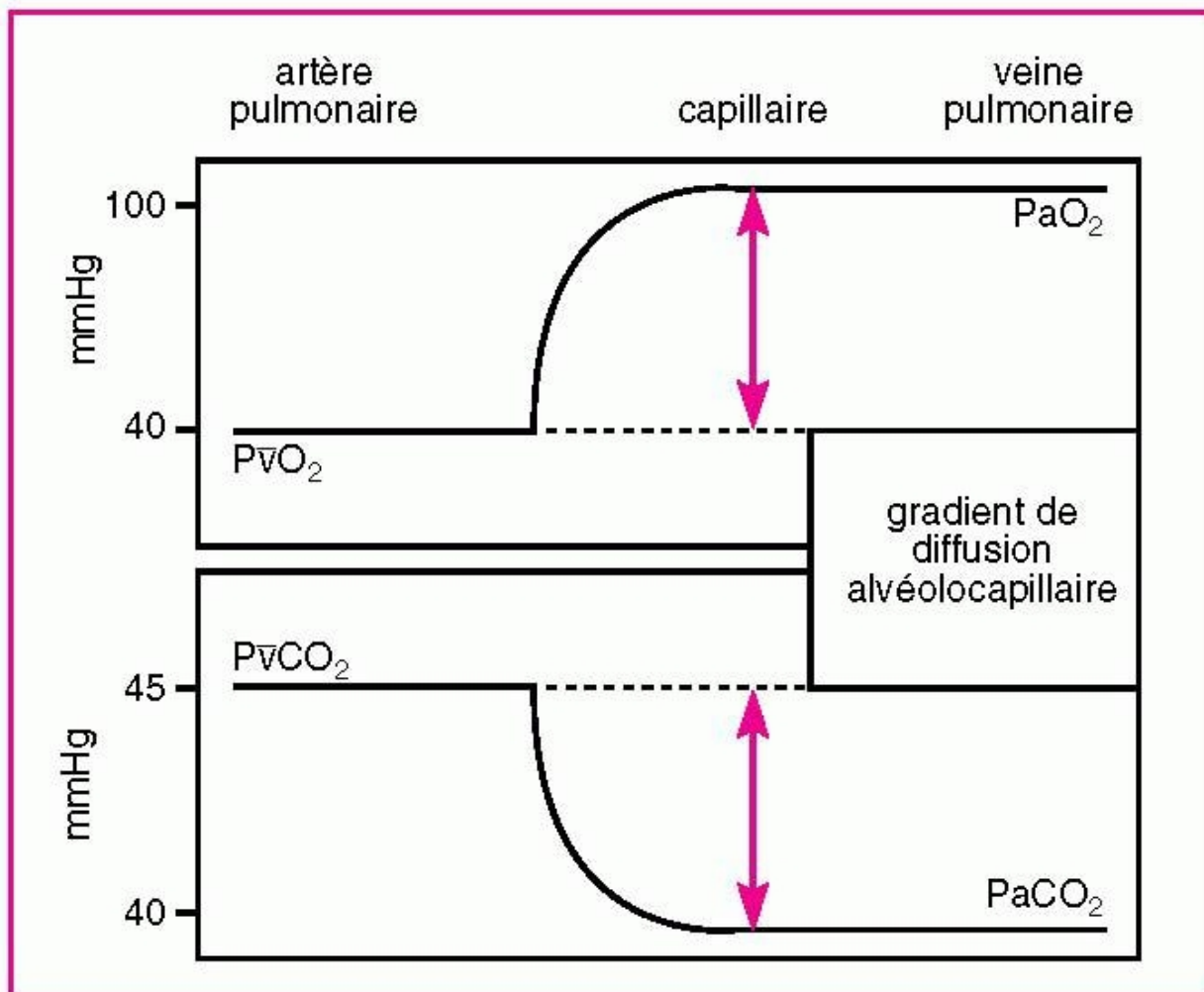


Figure 7.30 Évolution des pressions partielles d'O₂ et de CO₂ tout au long du capillaire dans son passage devant l'alvéole. Dans la partie veineuse (proche de l'artère pulmonaire) la composition est celle du sang veineux mêlé: $P_{VO_2} = 40$ mmHg et $P_{VCO_2} = 45$ mmHg. Dans la partie artérielle (proche de la veine pulmonaire), la composition est celle du gaz alvéolaire: $P_{AO_2} = 100$ mmHg et $P_{ACO_2} = 40$ mmHg. L'équilibre se fait rapidement entre le sang et le gaz alvéolaire: à la fin du premier tiers, chez un sujet au repos, la P_{O_2} et la P_{CO_2} du sang capillaire ont atteint les valeurs alvéolaires. À l'exercice, il faudra la totalité du capillaire pour atteindre cet équilibre.

Un séjour à très haute altitude augmente la solubilité effective de l'O₂ dans le sang (déplacement des points artériel et veineux sur la courbe de dissociation de l'hémoglobine) et ralentit donc le processus de diffusion (voir cidessous).

Pour le CO_2 , le processus de diffusion rencontre moins d'obstacles. Étant donné la grande solubilité du CO_2 , la diffusion à travers la membrane se fait facilement. La loi de Fick montre, du fait des différences de propriétés physicochimiques du CO_2 et de l' O_2 , que la DM CO_2 est 20 fois plus élevée que la DM O_2 .

Il a cependant été expliqué plus haut que, plus grande est la solubilité, plus difficile est l'équilibre diffusionnel. Or il existe une différence majeure entre la solubilité effective du CO_2 et de l' O_2 dans le sang: comme il sera vu plus loin, le CO_2 est beaucoup plus soluble que l' O_2 .

En définitive, bien que le CO_2 soit plus diffusible que l' O_2 dans la membrane, la solubilité dans le sang très supérieure du CO_2 par rapport à celle de l' O_2 permet que les débits des deux gaz à travers la barrière alvéolocapillaire restent du même ordre et que leurs équilibres soient obtenus dans le même temps dans le capillaire.

Fonction respiratoire du sang

Transport de l'oxygène

Le sang est composé de globules rouges (érythrocytes ou hématies), de globules blancs (leucocytes) et de plaquettes en suspension dans le plasma, qui est un liquide riche en protéines et en lipides. On appelle hématoците la fraction du volume sanguin qu'occupent les globules rouges: sa valeur normale est de 40 à 45% selon le sexe. C'est dans les globules rouges qu'est contenu le transporteur d'oxygène: l'hémoglobine.

Ce chapitre étudiera successivement:

- la courbe qui définit les relations chimiques entre la concentration d' O_2 liée à l'hémoglobine et la pression partielle en O_2 . C'est la classique courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine;
- la stéréochimie de la molécule d'hémoglobine (Hb);
- l'étude des facteurs intervenant sur l'affinité de l'hémoglobine.

Courbe de dissociation de Hb(Fig. 7.31) . Notion d'affinité

Description

L'abscisse indique la *pression partielle* d' O_2 .

L'ordonnée représente:

- soit la concentration (ou contenu) en volume pour cent: ml d' O_2 pour 100 ml de sang;
- soit la *saturation oxyhémoglobinée* (SO_2): c'est le pourcentage entre la concentration réelle d'oxygène présent sur l'hémoglobine et la concentration maximale que l'hémoglobine est capable de fixer. Cette notation par la SO_2 permet de «normaliser» l'ordonnée de la courbe et de rendre utilisable ce

diagramme quelle que soit la concentration en Hb du sang considéré (par exemple aussi bien chez un sujet anémique que chez un sujet polyglobulique qui ont, pour une même P_{aO_2} , des concentrations en oxygène très différentes alors qu'ils ont la même S_{aO_2}).

Le pouvoir oxyphorique est le volume maximal d' O_2 que peut fixer 1 g d'Hb: il est de 1,34 ml O_2 .

Le volume total d' O_2 présent dans un échantillon de sang diffère du volume d' O_2 fixé à l'Hb: un petit volume d' O_2 dissous explique cet écart. Ce volume est indépendant de la concentration d'Hb et n'est fonction que de la pression partielle d'oxygène; il suit la loi de Henry qui fait intervenir le coefficient de solubilité (α) de l' O_2 . Ce coefficient est de 0,003 ml O_2 par 100 ml de sang et par mmHg de pression partielle. Ainsi, pour une P_{aO_2} de 100 mmHg, le volume d' O_2 dissous est de 0,3 ml/100 ml.

Exemple de calcul.

Si un sang se caractérise par: $S_{O_2} = 75\%$, $P_{O_2} = 40$ mmHg, concentration en Hb = 15 g/100ml, sa concentration en O_2 sera de:

$$0,75 \times (15 \times 1,34) + (0,003 \times 40)$$

15,1 ml O_2 / 100 ml sang.

La figure 7.31 montre que la courbe de dissociation de l'Hb n'est pas linéaire. La courbe, dont l'ordonnée est exprimée en unités de saturation, atteint un plateau pour des valeurs de P_{O_2} de 150 mmHg. Au-delà de ce point, les sites de fixation de l'hémoglobine sont tous occupés, et la seule augmentation de concentration en O_2 au-delà d'une P_{O_2} supérieure à 150 mmHg n'est possible que par l'oxygène dissous.

La forme sigmoïde de la courbe de dissociation a des conséquences physiologiques importantes:

- *Le point artériel* correspond, chez un sujet normal, aux caractéristiques suivantes (Fig. 7.31):

- pression partielle ≈ 100 mmHg;
- concentration ≈ 20 ml/100 ml;
- saturation $\approx 98\%$.

En ce point, d'importantes variations de la pression partielle d' O_2 sont possibles sans que la concentration d' O_2 ne varie notablement. *La ventilation alvéolaire peut varier ainsi dans des proportions importantes sans affecter notablement la concentration artérielle d' O_2 .*

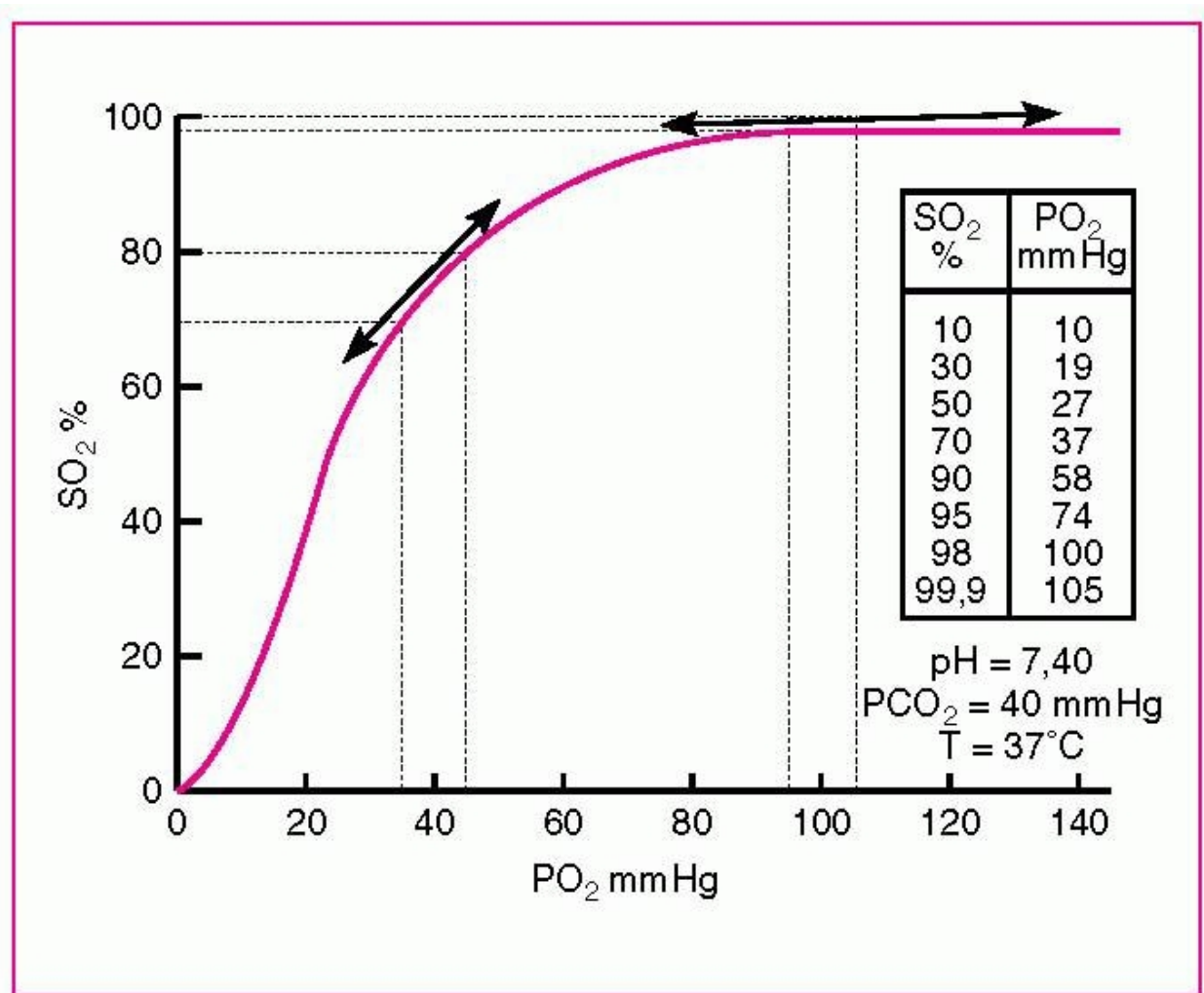


Figure 7.31 Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

- Le point veineux correspond, chez un sujet normal et au repos, aux caractéristiques suivantes (voir figure ci-dessus):

- pression partielle ≈ 40 mmHg;
- concentration ≈ 15 ml/100 ml;
- saturation $\approx 75\%$.

À ce point, de petites variations de pression partielle entraînent d'importantes modifications de concentration. Cette disposition favorise le fonctionnement tissulaire: la moindre variation de pression partielle tissulaire entraîne la libération d'une grande quantité d' O_2 .

Une notion fondamentale découle de cette courbe de dissociation: selon l'étape où on se trouve dans le transport de l' O_2 , l'Hb varie son affinité vis-à-vis de l' O_2 en fonction de la PO_2 : ses fonctions de charge et surtout de décharge de l' O_2 sont ainsi toujours optimales.

L'affinité de Hb pour O_2

Outre la variation d'affinité de Hb pour l' O_2 selon la position du point sur la courbe de dissociation, des modifications globales de l'affinité sont observables.

Un paramètre que l'on nomme la P_{50} permet de concrétiser cette notion d'affinité globale:

P_{50} = pression partielle d' O_2 nécessaire pour saturer à 50% l'hémoglobine.

Dans les conditions standard de pH (7,40), de PCO_2 (40 mmHg) et de température (37°C), la valeur de la P_{50} est de 27 mmHg. Cette valeur augmente quand l'affinité de l'Hb pour l' O_2 baisse (déviations vers la droite de la courbe de dissociation) et, inversement, la valeur de la P_{50} diminue lorsque l'affinité augmente.

Un certain nombre de facteurs modifient l'affinité de l'Hb vis-à-vis de l' O_2 . Ce sont:

- - la concentration d'ions H^+ ;
- - le CO_2 ;
- - le 2-3 DPG;
- - la température.

Tous ces paramètres agissent dans le sens d'une diminution de l'affinité de l'Hb pour l' O_2 lorsque leur valeur augmente.

On observe alors une déviation vers la droite de la courbe standard, lorsque l'affinité de l'Hb pour l' O_2 diminue, et inversement vers la gauche lorsque l'affinité augmente.

Autrement dit, à PO_2 identique, la libération d' O_2 est d'autant plus grande que la courbe se trouve déviée vers la droite. Or, dans le sang veineux, le pH est relativement plus bas et la PCO_2 plus élevée qu'ils ne le sont dans le sang artériel: ces facteurs concourent à adapter le sang à sa fonction de transport de l' O_2 puisque l'Hb devient alors moins affine vis-à-vis de l' O_2 (Fig. 7.32).

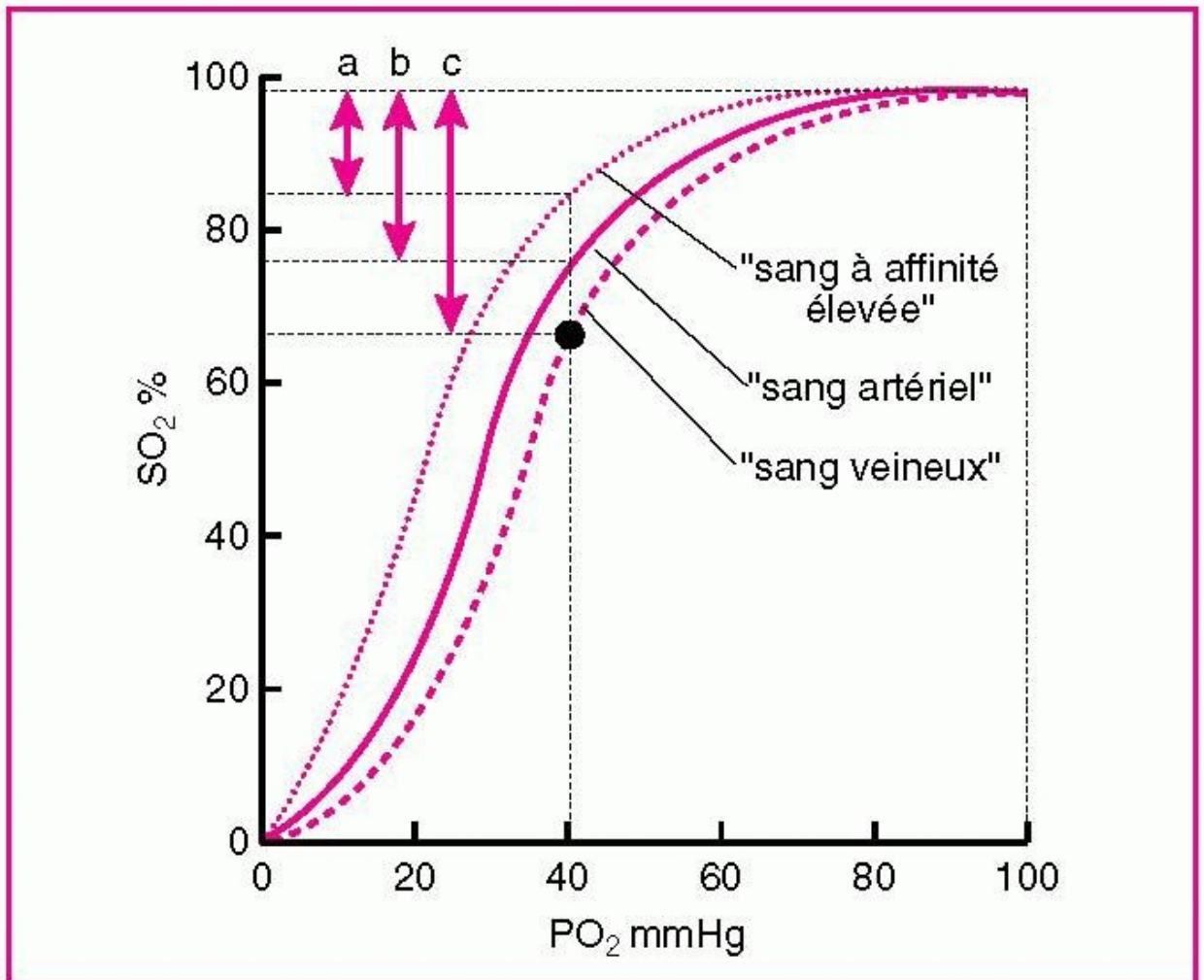


Figure 7.32 La «quantité» d' O_2 cédée aux tissus est liée à la différence artérioveineuse de concentration en O_2 (DAV). Une modification de l'affinité de Hb pour l' O_2 modifie peu le point artériel; à l'inverse au point veineux, pour une même pression partielle d' O_2 il peut y avoir une variation notable de cette concentration. Les conditions différentes de pH et de CO_2 du sang veineux et du sang artériel rendent le sang veineux moins affine pour l'oxygène que le sang de type artériel. Ce déplacement vers la droite de la courbe d'Hb «veineuse» permet, pour les mêmes pressions partielles de 100 et 40 mmHg, d'obtenir une DAV (c) supérieure d'environ un tiers à celle qui existerait si la courbe était restée de type «artériel» (b). La courbe en trait fin est celle d'une Hb à affinité augmentée: la DAV y est diminuée (a).

Il existe dans les muscles un pigment susceptible, comme l'hémoglobine, de fixer de l'oxygène: c'est la myoglobine. Comparativement à l'Hb, cette molécule a la particularité d'être beaucoup plus affine vis-à-vis de l'oxygène: sa P_{50} est beaucoup plus basse; par conséquent, la myoglobine ne libérera son oxygène qu'à des PO_2 tissulaires relativement basses. Ce dispositif en deux temps est utile puisqu'il rend disponible une réserve d' O_2 lorsque la PO_2 baisse et que l' O_2 de l'Hb devient insuffisant.

Stéréochimie de l'hémoglobine

Présente dans les seuls globules rouges, la molécule HbA humaine de l'adulte a une masse moléculaire de 64 500 daltons. Elle a l'arrangement spatial d'un tétraèdre construit par la juxtaposition de quatre unités: 2 unités α , α_1 et α_2 , et 2 unités β , β_1 et β_2 (Fig. 7.33).

Chaque monomère est constitué d'une chaîne polypeptidique de 141 acides aminés pour les unités α et 146 pour les unités β ; dans l'espace, les chaînes polypeptidiques ont une conformation hélicoïdale. Cette conformation hélicoïdale de chaque monomère aménage une sorte de poche à la surface de la molécule: c'est là que se loge le *groupe hème*, lui-même composé d'un atome de fer (sous forme ferreuse) et d'un noyau porphyrrique. Cet atome de fer est relié à 4 azotes du noyau porphyrrique et à un azote d'un acide aminé de la globine (histidine): une position reste ainsi disponible pour l' O_2 .

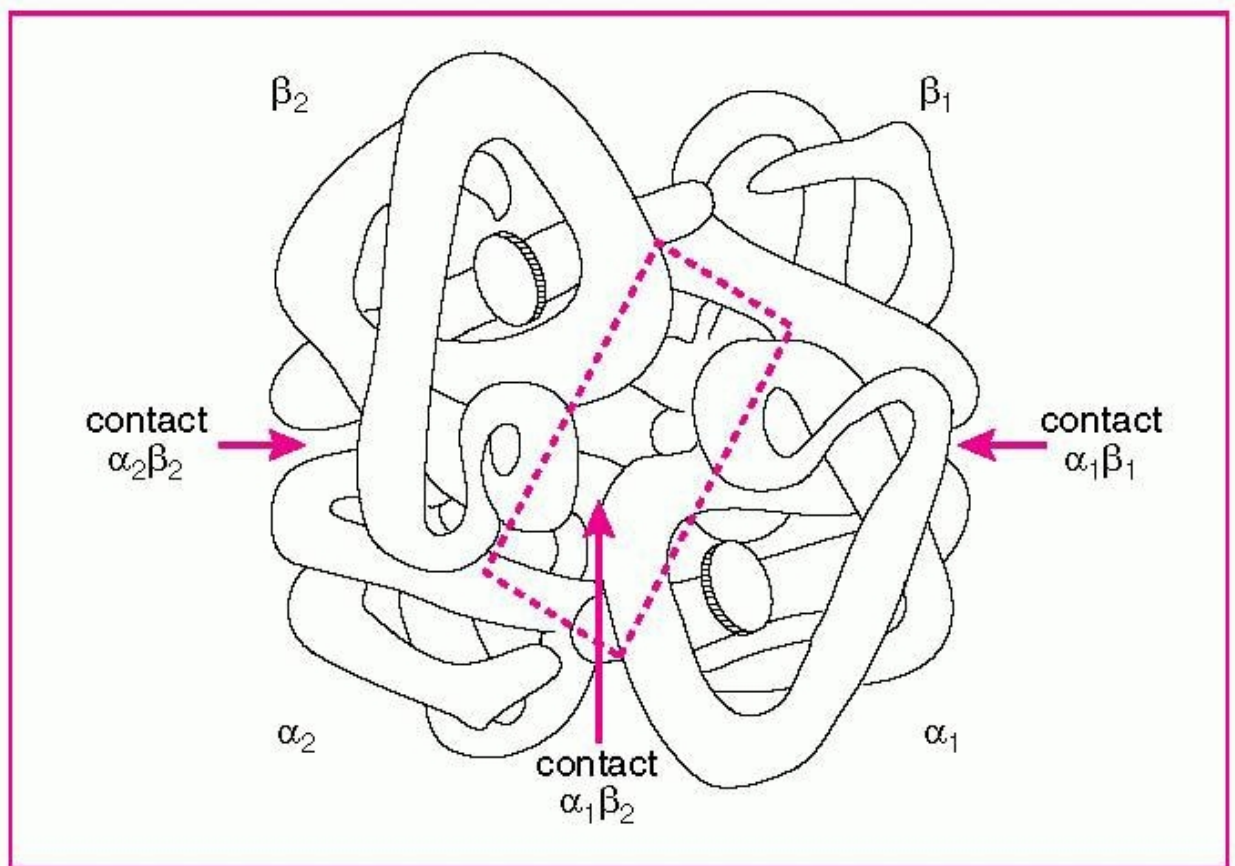


Figure 7.33 Hémoglobine A humaine: aspect en tétramère.

La molécule d'Hb peut adopter plusieurs structures différentes, correspondant à des états d'affinité différente. C'est une molécule «allostérique».

Lorsque la molécule d'Hb est libre de toute molécule d' O_2 , les 4 sous-unités sont reliées entre elles par des ponts salins, et l'affinité pour l' O_2 devient alors faible ou nulle. C'est la forme stable ou forme déoxy, dite encore forme veineuse.

Schématiquement, la fixation d' O_2 se fait selon la séquence suivante (il est probable que plusieurs facteurs se superposent et se conjuguent):

- fixation de l'O₂ sur le fer de l'hème;
- le diamètre et l'orientation de l'atome de fer se modifient, et s'accompagnent d'un déplacement de l'hème dans le logement ménagé dans la chaîne polypeptidique, d'où un réajustement atomique de l'ensemble de la chaîne, avec notamment le rétrécissement de la poche aménagée entre 2 hélices, et par conséquent l'expulsion d'un acide aminé, la tyrosine: ceci permet de libérer certains acides aminés terminaux de chaîne (arginine et histidine) qui participaient aux ponts salins avec les sous-unités voisines.

Ce mécanisme montre que chaque fixation d'O₂ s'accompagne de la rupture d'un pont salin, étape indispensable pour rompre l'équilibre de la forme veineuse de la molécule; de proche en proche, sur l'unité $\alpha 2$ puis $\beta 1$ et $\beta 2$, on assiste aux mêmes bouleversements; une donnée supplémentaire complète de manière importante ce processus: la fixation de la première molécule d'O₂ sur $\alpha 1$ est difficile, mais elle facilite la fixation suivante sur $\alpha 2$, celle-ci rendant encore plus aisées les fixations suivantes sur $\beta 1$ et $\beta 2$. Ainsi, à mesure que l'O₂ se fixe sur la molécule, l'affinité de celle-ci pour l'O₂ augmente: les molécules qui ont le plus d'O₂ (forme tri) capteront plus volontiers l'O₂ que les formes bi ou mono; ces dernières sont même susceptibles, dans certaines conditions, de perdre leur O₂. C'est cette action de facilitation de la captation ou du rejet de l'O₂ qui est responsable de la forme de la courbe de dissociation.

À noter que la fixation d'O₂ sur les unités $\beta 1$ et $\beta 2$ coïncide avec l'élimination du 2-3 DPG, qui participe à la stabilité de la forme veineuse. Il intervient en solidarissant ces 2 sous-unités, de façon comparable à ce que qu'opèrent les ponts salins.

Facteurs modifiant l'affinité

Parmi les facteurs qui interviennent dans l'équilibre entre les 2 structures que nous venons de voir, 4 sont essentiels (le CO représentant un cas particulier à part):

- - la concentration d'ion H⁺;
- - le CO₂;
- - le 2-3 DPG;
- - la température.

Pour tous ces facteurs, l'augmentation de leur concentration sanguine diminue l'affinité de l'Hb pour l'oxygène. Compte tenu de ce que nous avons vu, on peut dire que leur action va dans le sens d'une stabilisation vers la forme allostérique veineuse (ou déoxy).

CO₂

Le CO₂ réagit directement avec la molécule d'Hb: il s'associe à des groupes aminés terminaux non chargés, pour former des liaisons carbaminées. Ces liaisons, qui dépendent du pH, sont plus faciles sur l'hémoglobine réduite: c'est par ce biais que le CO₂ diminue l'affinité de l'Hb pour l'O₂.

Ion H^+

L'ion H^+ modifie l'affinité de l'Hb pour l' O_2 en agissant sur les ponts salins qui relient les différentes sous-unités entre elles.

Cette action est liée à l'ouverture ou la fermeture des ponts salins: elle modifie en effet l'équilibre de ces associations base faible - acide fort, qui sont équivalentes à des tampons susceptibles de fixer ou rejeter l'ion H^+ .

Cet effet de l'ion H^+ est appelé «effet Bohr». Son action est importante et rapide. Il joue un rôle non négligeable dans le transport d' O_2 : lorsque le pH baisse, il dévie la courbe de dissociation vers la droite et facilite ainsi la meilleure libération possible de l' O_2 au niveau tissulaire.

2-3 DPG (diphosphoglycérate)

C'est un métabolite normal de la glycolyse cellulaire en général. Sa concentration est particulièrement élevée dans les globules rouges. Son action dans la molécule s'opère entre les 2 sous-unités β_1 et β_2 où il réalise une sorte de crampon électrostatique solidarissant ces 2 chaînes. Le passage de la forme déoxy-Hb à oxy-Hb suppose l'expulsion du 2-3 DPG, modifiant donc l'affinité.

Une diminution de la concentration du 2-3 DPG entraîne une déviation vers la gauche de la courbe de dissociation, alors que l'augmentation du 2-3 DPG entraîne une déviation vers la droite (donc une baisse de l'affinité). Cette action est cependant relativement lente à s'établir (6 à 8 heures). Ce système se complexifie puisque l'on sait que les processus enzymatiques qui aboutissent à la production du 2-3 DPG sont particulièrement sensibles au pH érythrocytaire: une acidose inhibe la production de 2-3 DPG, une alcalose stimule la production de 2-3 DPG.

Température

L'augmentation de température du sang réduit l'affinité de l'Hb pour l' O_2 et vice versa.

Érythropoïétine

L'érythropoïétine est une hormone qui contrôle la concentration en globules rouges et intervient donc dans la fonction respiratoire du sang.

Cette hormone a très largement bénéficié des apports de la biologie moléculaire. Son existence est certes connue depuis les années 50, mais sa structure exacte restait inconnue. Depuis 1985, la situation a radicalement changé puisque le gène de l'érythropoïétine humaine a été cloné et que l'on a réussi à faire exprimer ce gène. Depuis 1989, l'érythropoïétine recombinante est disponible.

Gène et structure

Le gène humain a été localisé sur le chromosome 7, région q21. Il s'agit d'un gène unique, sans aucune homologie avec les autres gènes connus.

La protéine mature possède 166 acides aminés et son poids moléculaire est de 18 000 daltons. Cette protéine est fortement glycosylée et acquiert un poids moléculaire de 32 000 à 40 000 daltons après sa glycosylation, indispensable à son activité biologique.

Les dosages radioimmunologiques actuels utilisent comme traceur l'érythropoïétine recombinante et des anticorps spécifiques très puissants. La concentration normale de l'érythropoïétine circulante chez l'homme est estimée à 10 à 20 mU/ml.

Une partie de l'érythropoïétine circulante est normalement éliminée dans les urines (5 à 10%). Le foie joue un rôle certain mais encore imparfaitement connu dans la dégradation de l'érythropoïétine. La demi-vie de l'érythropoïétine recombinante est d'environ 4 heures chez l'homme normal.

Site de synthèse et régulation

Dès 1957, Jacobson et Goldwasser ont démontré que le rein hypoxique est le site majeur de la sécrétion d'érythropoïétine. Ceci a été confirmé par la mise en évidence des ARN messagers spécifiques dans les reins de rats rendus hypoxiques.

Le lieu de sécrétion exact dans le rein est en cours d'identification: il s'agit du segment tubulaire et plus précisément de cellules péri-tubulaires; ces cellules sont peut-être de type endothélial.

On peut également mettre en évidence les ARNm dans le foie après une stimulation hypoxique, mais leur taux est beaucoup plus faible que dans le rein.

L'hypoxie est un très puissant stimulus. Ainsi, les dosages *in vivo* de l'érythropoïétine utilisent des animaux rendus polyglobuliques par l'hypoxie. Remis en conditions standard, leur production endogène d'érythropoïétine devient quasi nulle. Dès lors, leur érythropoïèse répond de façon dose-dépendante à l'administration d'un milieu contenant de l'érythropoïétine: cette production peut être évaluée par l'incorporation de fer radioactif dans les globules rouges. Ce test est une référence bien qu'il soit long à réaliser et peu sensible, et donc inutilisable pour des dosages de routine (qui sont immunologiques).

Il n'y a pas de stock d'érythropoïétine, mais la stimulation hypoxique entraîne la synthèse des ARN messagers en 2 heures, et après 4 heures la concentration de l'hormone augmente.

Le signal intermédiaire que déclenche l'hypoxie tissulaire n'est pas encore totalement élucidé: il est possible qu'une protéine héminique (de type HIF, *hypoxia-induced factor*) joue un rôle de stimulation du gène en venant s'y fixer.

Cibles de l'érythropoïétine

L'injection d'érythropoïétine à un animal hypertransfusé, dont ni la moelle ni la rate ne contiennent de précurseurs érythropoïétiques identifiables, entraîne une vague de proérythroblastes: l'érythropoïétine agit donc *in vivo* sur des cellules morphologiquement indifférenciées.

Deux stades de précurseurs ont été identifiés: les CFU-E (*colony forming unit erythroid*) et le BFU-E (*burst forming unit erythroid*). La cible principale de l'érythropoïétine est la cellule CFU-E qui est strictement dépendante de l'érythropoïétine. Au-delà des CFU-E, l'érythropoïétine agit tout au long de la lignée érythroblastique. Elle accélère la prolifération et diminue le temps de transit médullaire. Elle accélère aussi la synthèse des ARN et donc celle de l'hémoglobine, et favorise la sortie des réticulocytes de la moelle.

De nombreux et récents travaux ont confirmé la présence de récepteurs sur les cellules érythroblastiques. Le nombre de ces récepteurs est faible, entre 1000 et 2000 par cellule. Le complexe récepteur-érythropoïétine est internalisé dans la cellule cible et l'érythropoïétine y est dégradée. Le relais intracellulaire reste inconnu.

Polyglobulies:

L'hypoxie tissulaire est responsable d'une production augmentée d'érythropoïétine qui à son tour entraîne une augmentation de l'érythropoïèse et une polyglobulie, c'est-à-dire une augmentation de la concentration de globules rouges.

Ceci se voit:

- chez des sujets normaux à l'altitude;
- chez des insuffisants respiratoires, pour qui les anomalies des échanges gazeux pulmonaires sont responsables d'une hypoxémie;
- on observe également une polyglobulie lors des rares mutations de l'hémoglobine avec augmentation de l'affinité pour l'oxygène.

Dans tous ces cas, l'existence d'une polyglobulie permet d'améliorer la capacité de transport en oxygène du sang.

L'administration d'érythropoïétine à des sujets normaux est également responsable d'une polyglobulie. On a pu penser que cet effet serait exploitable pour améliorer les performances sportives: cependant, l'augmentation concomitante de l'hématocrite fait courir le risque de thromboses, c'est-à-dire de caillots sanguins venant obturer les vaisseaux.

Anémies:

Il est maintenant clairement établi qu'au cours des insuffisances rénales, l'anémie est la conséquence d'une anomalie de production de l'érythropoïétine. Dans certaines conditions, l'érythropoïétine recombinante peut actuellement être utilisée comme traitement.

Au cours des d'anémies de causes autres, tant dues à un défaut de production par la moelle qu'à un excès de destruction ou de pertes à la périphérie, la concentration d'érythropoïétine est élevée et proportionnelle au degré d'anémie.

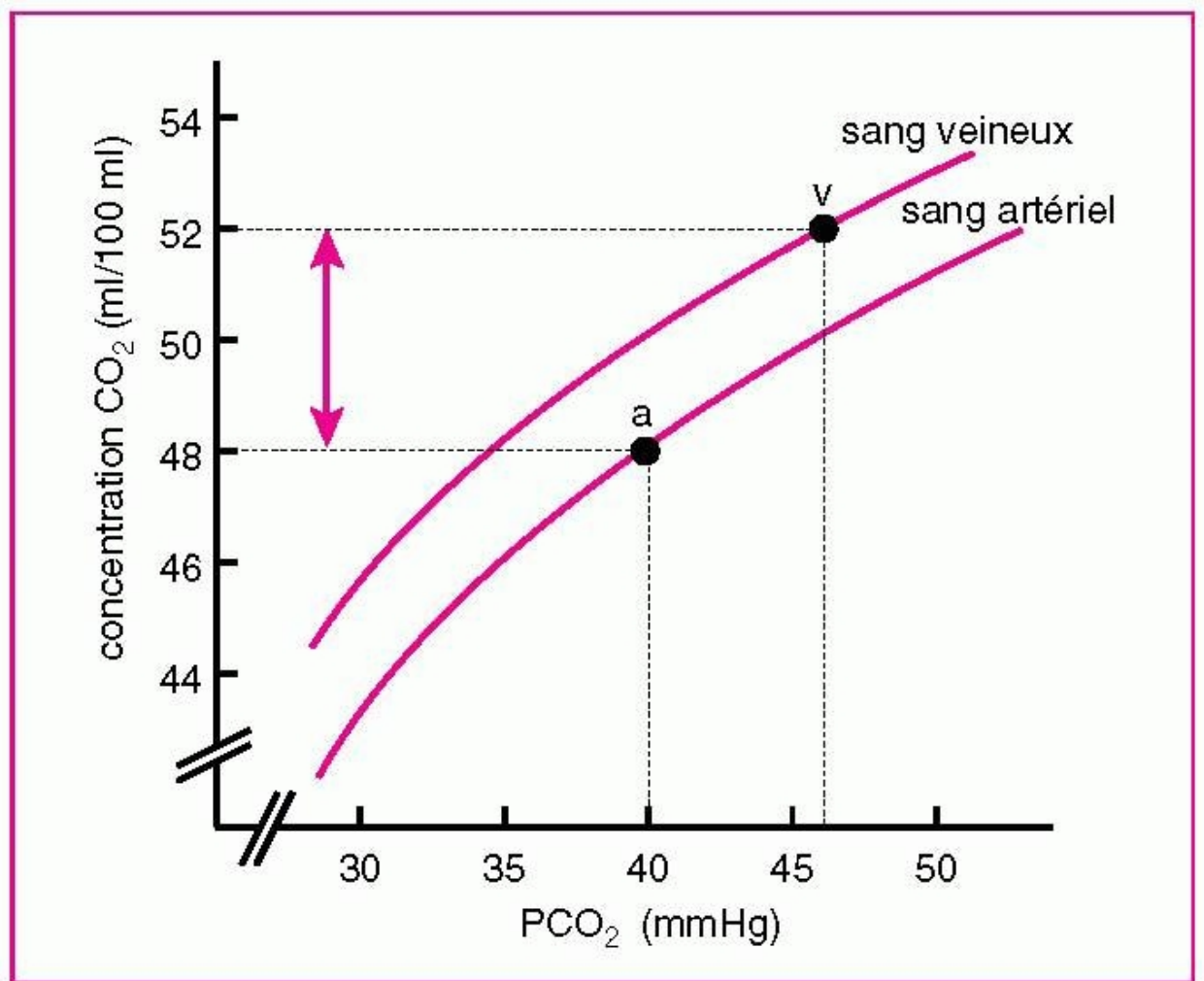


Figure 7.34 Courbes d'équilibration du CO₂ pour le sang total lorsque la saturation en O₂ est à 75% (sang veineux) et à 98% (sang artériel). La différence artério-veineuse de concentration de CO₂ (marquée par une flèche) est augmentée par ce déplacement de courbe (effet Haldane) lorsque le sang veineux devient artériel et vice versa.

Transport du gaz carbonique

Le transport du gaz carbonique doit assurer le rejet du CO₂ produit par le métabolisme et implique donc le transport d'un acide. Le CO₂ est en effet en équilibre avec l'acide carbonique CO₃H₂, acide faible fortement dissocié:

Ce transport va être effectué sans que le pH du sang ne change beaucoup. Le pH du sang veineux n'est en effet que légèrement plus acide que celui du sang artériel (0,01 à 0,03 unités de pH).

Le rôle important de l'hémoglobine dans le transport du CO₂ et le maintien du pH doit être souligné.

Relation concentration-pression

La PCO_2 du sang artériel est en équilibre avec celle du gaz alvéolaire, tandis que la PCO_2 du sang veineux l'est avec celle des tissus. Ce sont les différences de concentrations qui assurent les mouvements de CO_2 tant au niveau pulmonaire qu'au niveau tissulaire. La différence artérioveineuse de concentration en CO_2 est de 4 ml/100 ml qu'il est intéressant de comparer avec la différence artério-veineuse de concentration en O_2 de 5 ml/100 ml: le rapport de ces deux valeurs est identique au rapport de la production de CO_2 sur la consommation d' O_2 (ou quotient respiratoire), égal à 0,8 chez le sujet normal au repos.

De façon symétrique à l' O_2 , dont la relation concentration-pression était influencée par le pH et le CO_2 , la relation concentration-pression pour le CO_2 est influencée par l' O_2 (Fig. 7.34).

Les formes de transport

Comme l'oxygène, la plupart du CO_2 est transporté sous forme combinée. Les valeurs du tableau ci-dessous sont exprimées en *millimoles*. Pour convertir des millimoles de CO_2 par litre en volume pour cent il suffit de multiplier ces valeurs par 2,23 (le CO_2 n'est en effet pas un gaz parfait; son volume molaire est en fait de 22,26 litres).

	Sang artériel	Sang veineux
Dans 600 ml de plasma CO_2 dissous	0,7	0,8
Bicarbonates	15,2	16,2
Dans 400 ml de globules rouges CO_2 dissous	0,3	0,4
CO_2 carbaminé	1,0	1,4
Bicarbonates	4,3	4,4
Dans 1 litre de sang CO_2 total	21,5	23,2

Les bicarbonates sont la forme largement prédominante du CO_2 transporté. Cependant, les composés carbaminés jouent aussi un rôle important dans les mouvements de CO_2 (Fig. 7.35).

Le tableau suivant indique les pourcentages des contributions des différents formes de CO_2 dans la concentration veineuse et la différence artérioveineuse de concentration, considérées égales à 100%.

Contribution de	concentration veineuse	différence artérioveineuse
CO_2 dissous	5%	10%

CO ₂ carbaminé	5%	30%
Bicarbonates	90%	60%

Bien que les 2/3 du CO₂ soient transportés dans le plasma, les globules fabriquent majoritairement les bicarbonates.

Les différentes étapes du transport sont les suivantes:

a- le CO₂ diffuse depuis les tissus où la PCO₂ est la plus élevée vers le plasma.

b- une petite partie du CO₂ est hydratée dans le plasma par une réaction lente:



Les anions A⁻ correspondent essentiellement aux protéines plasmatiques.

c- L'essentiel du CO₂ diffuse dans l'hématie. Une fraction se combine directement avec les groupes aminés de Hb pour former des composés carbaminés:



Cette réaction est plus importante lorsque l'hémoglobine n'est pas oxygénée.

d- Dans l'hématie, la plus grande part du CO₂ subit une hydratation rapide, grâce à la présence d'anhydrase carbonique:



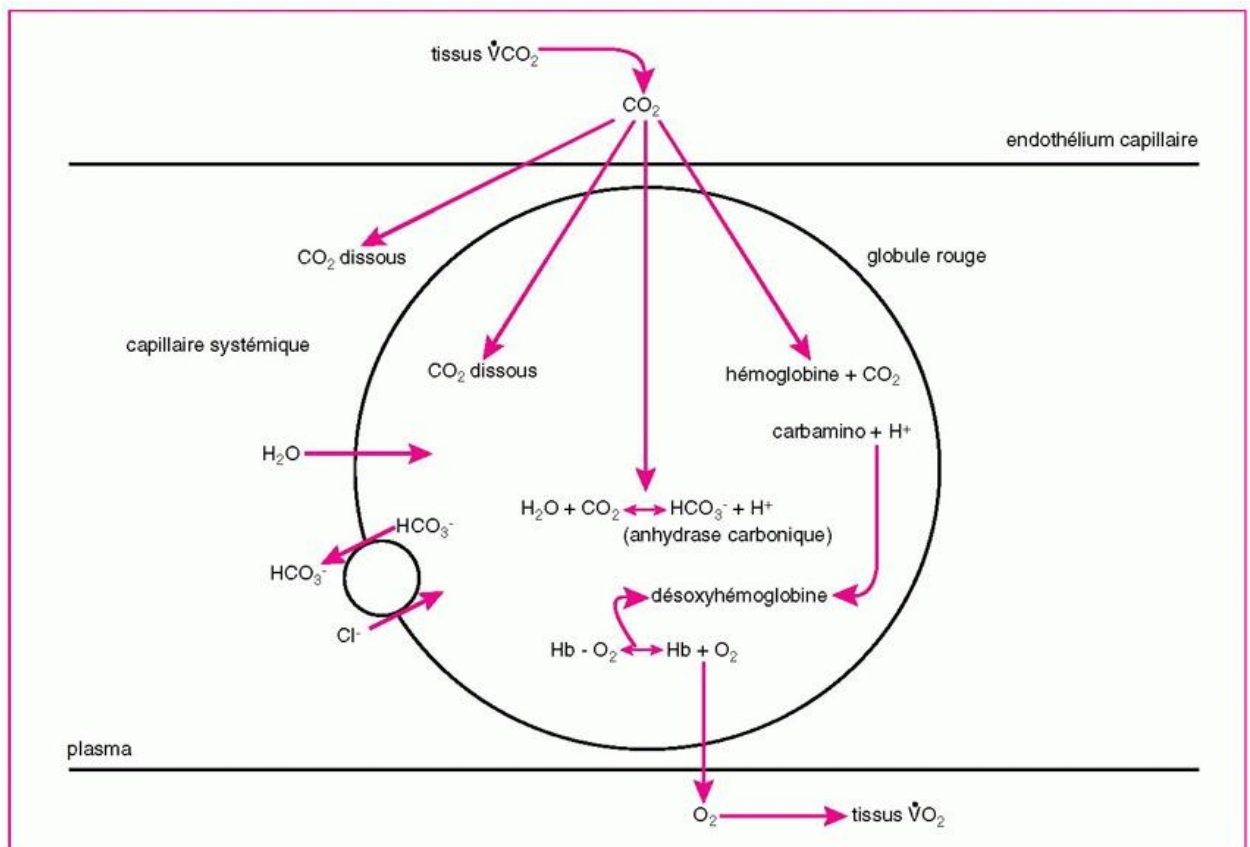


Figure 7.35 Schéma de la captation du CO_2 et de la libération de l' O_2 par le sang capillaire au niveau des tissus.

Le CO_3H_2 intra-globulaire se dissocie pour former du bicarbonate et des ions H^+ :



e- Les ions CO_3H^- ainsi formés à l'intérieur du globule migrent du globule vers le plasma.

Ces ions bicarbonates ne peuvent pas être accompagnés d'ions Na^+ , K^+ ou H^+ : la membrane de l'hématie est en effet peu perméable à ces ions. En revanche, le chlore passe facilement et son mouvement inverse de celui des CO_3H^- vient compenser la perte de charges négatives à l'intérieur du globule. La répartition des ions chlore et bicarbonates de part et d'autre de la membrane globulaire obéit à l'équilibre de Gibbs Donnan, imposé ici par la présence des grosses molécules d'hémoglobine à l'intérieur du globule.

Les phénomènes inverses surviennent au niveau du poumon lorsque la PO_2 s'élève et la PCO_2 diminue.

Rôle de l'hémoglobine

Une synergie existe entre les deux transports de CO_2 et d' O_2 :

- au cours du passage dans les tissus, la prise en charge de CO_2 est favorisée par l'abandon d'oxygène;

- dans les poumons, le relargage du CO_2 et la prise d'oxygène sont synergiques.

L'hémoglobine joue un rôle essentiel dans le maintien du pH intraérythrocytaire.

Dans les tissus, l'hémoglobine accepte d'autant mieux de céder l'ion K^+ et de récupérer l'ion H^+ généré au moment de la dissociation de CO_3H_2 qu'elle perd simultanément son oxygène (Fig. 7.36).

En effet, l'hémoglobine réduite est un acide plus faible que l'oxyhémoglobine. On peut dire que l'Hb se comporte comme un acide lorsqu'elle devient HbO_2 , puisqu'elle cède au milieu un ion H^+ au moment de cette transformation. De façon symétrique, l'Hb réduite se comporte comme une base.

Dans les poumons, les 0,7 milliéquivalents d'ions H^+ libérés lors de la transformation de la forme réduite de l'hémoglobine en HbO_2 s'unissent à 0,7 milliéquivalents de CO_3H^- pour former 0,7 millimoles de CO_2 , qui sont rejetées au niveau du poumon. Le phénomène inverse se produit au niveau des tissus.

Ainsi, lorsque le quotient respiratoire est de 0,7, c'est-à-dire lorsque 0,7 millimoles de CO_2 sont rejetées pour une millimole d' O_2 captée, la totalité du CO_2 a pu être transporté sans que le pH n'ait changé. En fait, le quotient respiratoire est normalement de 0,8 environ, ce qui explique une faible différence de pH entre le sang artériel et le sang veineux.

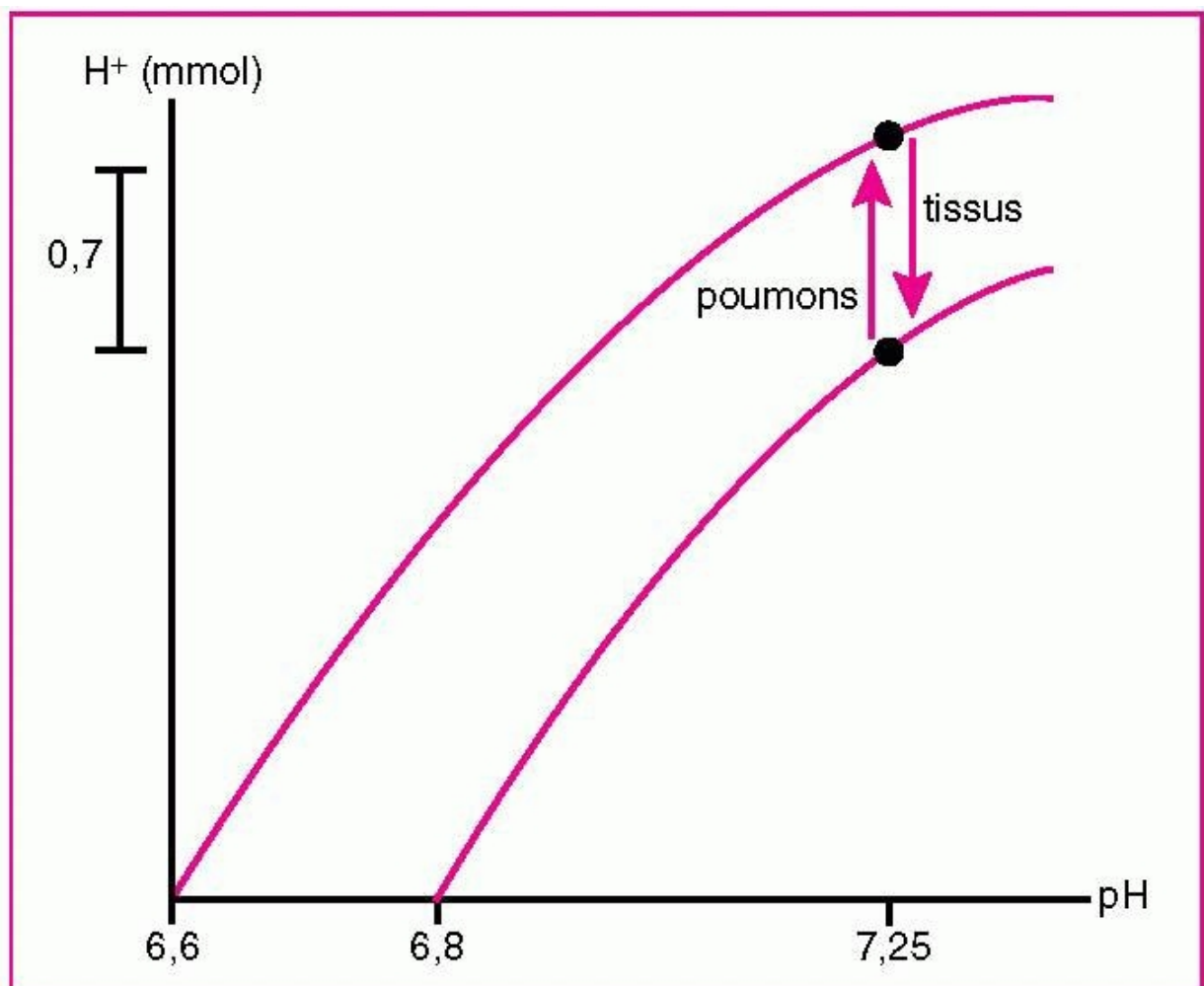


Figure 7.36 *Au cours du passage dans les tissus, la forme oxy de l'hémoglobine est transformée en sa forme réduite. On a pu calculer que 0,7 millimoles d'ions H^+ sont fixés lors de la libération d'une millimole d'oxygène, et ce qui est capital: cette réaction se fait sans que le pH ne change. De façon symétrique, lors du passage pulmonaire, 0,7 millimoles d'ions H^+ sont libérés au moment de la fixation d'une millimole d'oxygène, sans modification du pH. Dans le globule rouge, le pH est de 7,25.*

Le transport du gaz carbonique est étroitement lié à l'équilibre acide-base: en 24 heures, le poumon élimine sous forme de CO_2 13000 milliéquivalents d'ions H^+ alors que les reins n'en éliminent que 40 à 80.

Retour au début

FORMATION DU SANG ARTÉRIEL

Si le poumon se comportait de façon simple, c'est-à-dire qu'une seule grosse alvéole représentait l'ensemble des millions d'alvéoles et qu'un seul gros vaisseau représentait l'ensemble des capillaires pulmonaires, cette étape de formation du sang artériel serait simple (Fig. 7.37):

- le processus de diffusion aboutirait à un équilibre des pressions partielles d' O_2 et de CO_2 entre le sang et le gaz alvéolaire;
- les concentrations sanguines artérielles en O_2 et CO_2 seraient alors déterminées par les capacités de transport du sang en fonction des pressions partielles ainsi fixées à la suite de l'équilibre gaz alvéolaire - sang artériel.

Il n'est pas ainsi car *le poumon est hétérogène*:

- toutes les alvéoles ne bénéficient pas de la même ventilation /;
- tous les capillaires pulmonaires ne sont pas irrigués par le même débit sanguin.

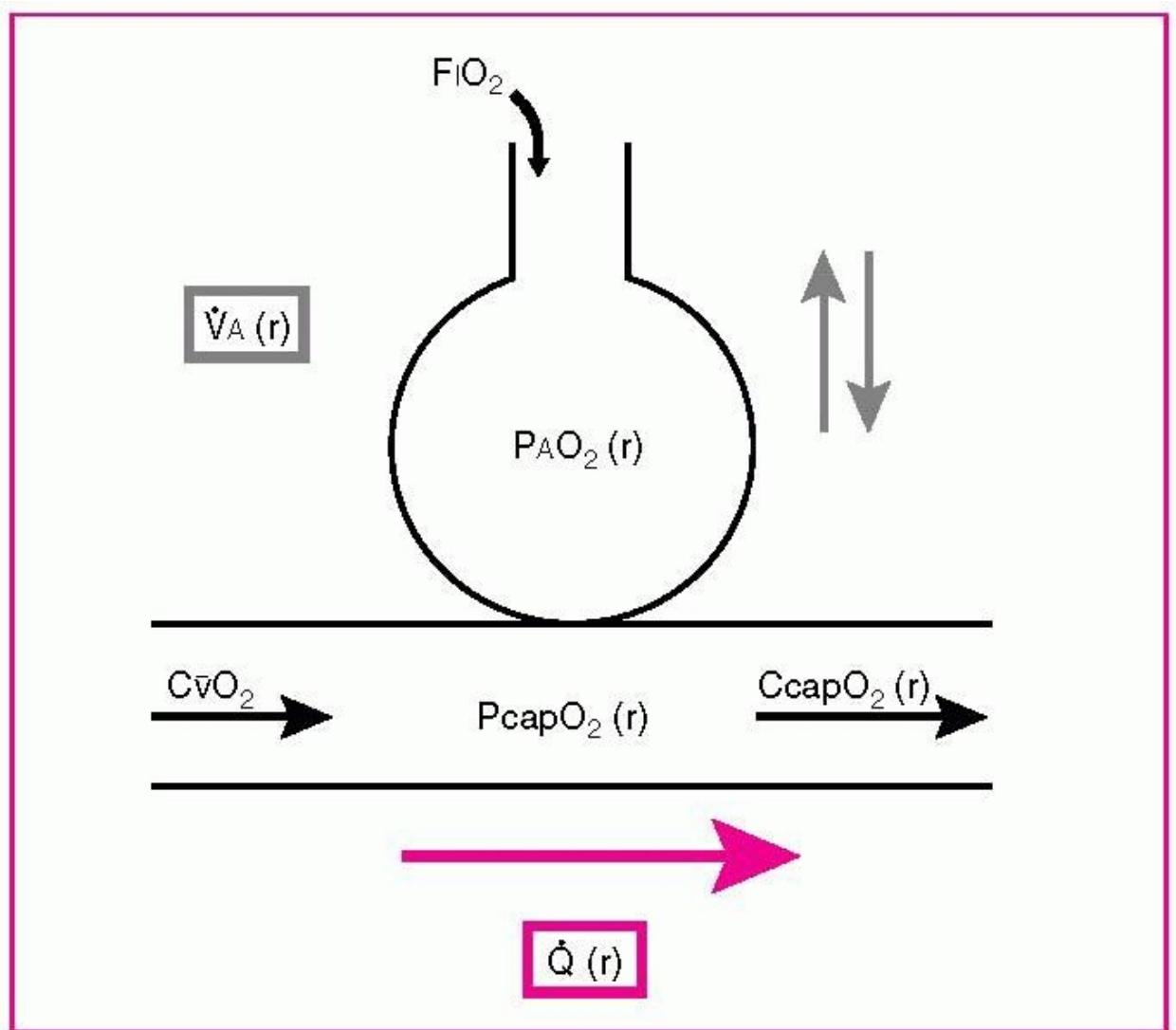


Figure 7.37 Échanges gazeux au sein d'un territoire pulmonaire homogène

- $\dot{V}_A(r)$: ventilation alvéolaire régionale.
- F_{IO_2} : concentration inspirée en O_2 (identique pour toutes les régions).
- $\dot{Q}(r)$: débit sanguin irriguant ce territoire.
- $C_{\bar{v}O_2}$: concentration en O_2 du sang veineux arrivant aux poumons (identique pour toutes les régions pulmonaires).

Cette hétérogénéité, physiologiquement normale, peut être majorée au cours de certaines maladies et devenir la cause d'une perte d'efficacité du système des échanges gazeux.

On peut schématiser les échanges gazeux pulmonaires par 2 étapes:

- la formation du sang capillaire dans une région pulmonaire considérée comme homogène;
- la formation du sang artériel, qui correspond au mélange des sangs capillaires.

Le sang capillaire régional: le rapport ventilation/perfusion

La figure 7.37 indique les éléments qui permettent de décrire un territoire pulmonaire homogène en termes d'échanges gazeux.

Lorsque la diffusion des gaz à travers la paroi alvéolocapillaire est normale, il y a équilibre des pressions partielles de part et d'autre de cette paroi.

Diffusion normale $\rightarrow P_{AO_2}(r) = P_{capO_2}(r)$

À quelle valeur se fait cet équilibre?

Les paramètres influençant $P_{AO_2}(r)$ et $P_{capO_2}(r)$ sont:

$A/V(r)$, FIO_2 , $C\&OV0456;O_2$

Le transfert d'oxygène du gaz alvéolaire au sang capillaire d'une quantité $O_2(r)$ (quantité par unité de temps) permet d'écrire:

où $F_{AO_2}(r)$ est la fraction alvéolaire en O_2 régionale et $C_{capO_2}(r)$ est la concentration capillaire régionale en O_2 . L'équation (1) décrit la cession d' O_2 par l'alvéole, alors que l'équation (2) décrit la prise d' O_2 par le sang.

Les deux paramètres $F_{AO_2}(r)$ et $C_{capO_2}(r)$ sont étroitement liés, car ce sont des fonctions d'une même grandeur: la pression partielle en O_2 d'équilibre entre l'alvéole et le sang de fin de capillaire.

L'équation suivante tirée de (1) et (2)

$$A/V(r) = (C_{capO_2}(r) - C\&OV0456;O_2) / (FIO_2 - F_{AO_2}(r))$$

peut donc être interprétée de la façon suivante:

La composition du sang capillaire et du gaz alvéolaire [$C_{capO_2}(r)$, $F_{AO_2}(r)$] ne dépend que du rapport ventilation/perfusion $A/V(r)$, pour des conditions extérieures (FIO_2 , $C\&OV0456;O_2$) fixées.

Ce n'est ni la ventilation seule, ni la perfusion seule, mais leur rapport qui détermine le niveau d'oxygénation du sang capillaire.

Si le $A/V(r)$ est égal à 0,8, la $P_{capO_2}(r) = 100$ mmHg (13,3 kPa); cette valeur est aussi le A/V moyen d'un poumon normal ($A = 4$ l/min, $V = 5$ l/min).

Si le $A/V(r)$ est inférieur à 0,8, le sang capillaire est hypoxémique. Le cas extrême est celui où $A/V(r)$ est égal à 0, en l'absence de ventilation d'un territoire: le sang reste veineux avec une $P_{capO_2}(r) = 40$ mmHg (5,3 kPa).

Si le $A/V(r)$ est supérieur à 0,8, le sang capillaire est hyperoxique. Le cas extrême est celui où le $A/V(r)$ tend vers la valeur infinie, avec quasi-absence de perfusion d'un territoire: le sang a une $P_{capO_2}(r)$ qui tend vers 150 mmHg (20 kPa) c'est-à-dire la PO_2 du gaz inspiré.

Formation du sang artériel

Mélange des sangs

Le *sang artériel*, tel qu'on le trouve dans l'aorte, n'est que le *mélange des sangs capillaires* provenant des différentes régions pulmonaires.

Plusieurs éléments conditionnent ce mélange; le *mélange* se fait:

- à partir des *quantités (ou concentrations) d'O₂* et non en considérant les pressions partielles.

$$CaO_2 = \Sigma (A/_{O_2}(r) \cdot C_{cap}O_2(r)) / \Sigma A/_{O_2}(r)$$

- pour l'oxygène

- *lorsque le A/_{O_2}(r) est trop faible, la C_{cap}O_2(r) diminue beaucoup,*
- *le A/_{O_2}(r) est trop grand, la C_{cap}O_2(r) n'augmente que peu (voir courbe de dissociation de Hb ci-dessous),*

- pour le CO₂

- *lorsque le A/_{O_2}(r) est trop faible, la C_{cap}CO_2(r) augmente,*
- *lorsque le A/_{O_2}(r) est trop grand, la C_{cap}CO_2(r) diminue symétriquement (la courbe concentration-pression pour le CO₂ est linéaire dans sa partie physiologique).*

Ce comportement différent du CO₂ et de l'O₂ aboutit à la conséquence suivante:

En cas d'*hétérogénéité pulmonaire*, en termes de A/_{O_2} régionaux, il apparaît: une *hypoxémie* et une *normocapnie*.

En effet, *pour l'O₂, les territoires hyperventilés ne peuvent compenser le déficit d'oxygénation des territoires hypoventilés, alors que pour le CO₂ cette compensation existe (Fig. 7.38 et 7.39).*

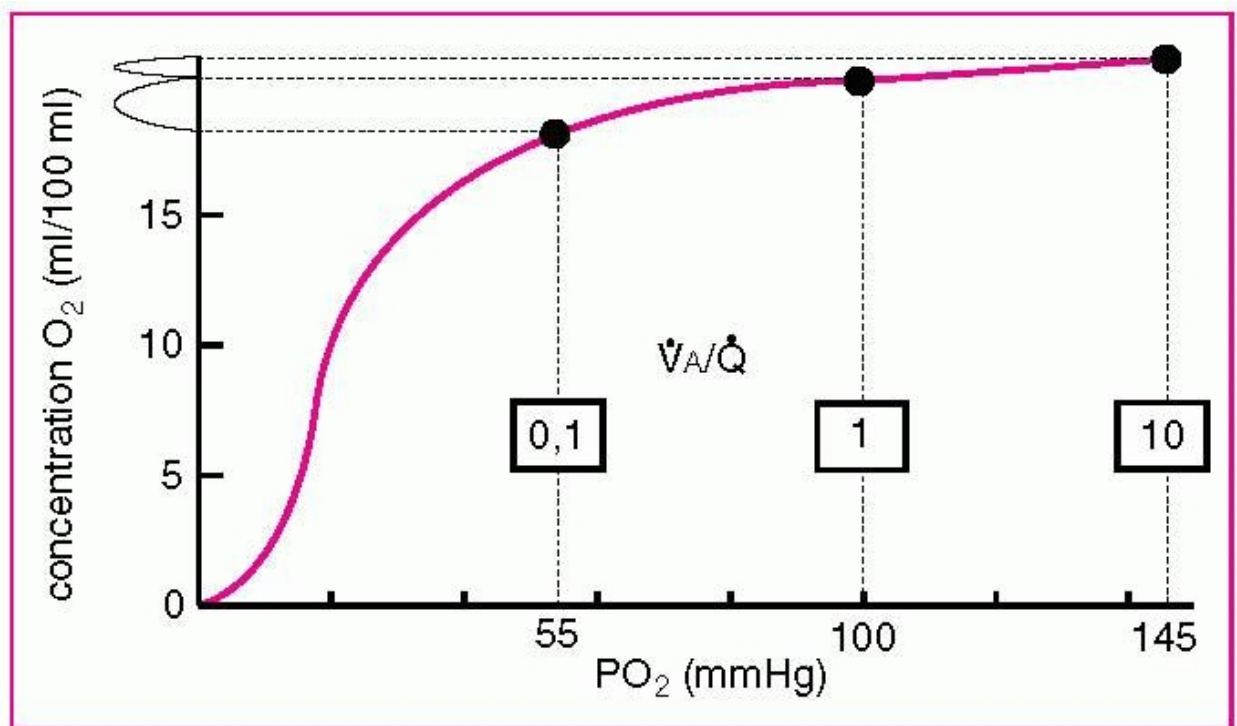


Figure 7.38 La forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine explique qu'un territoire à haut $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ne peut compenser le déficit d'oxygénation (en termes de concentrations et non de pression partielle) du territoire à bas $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

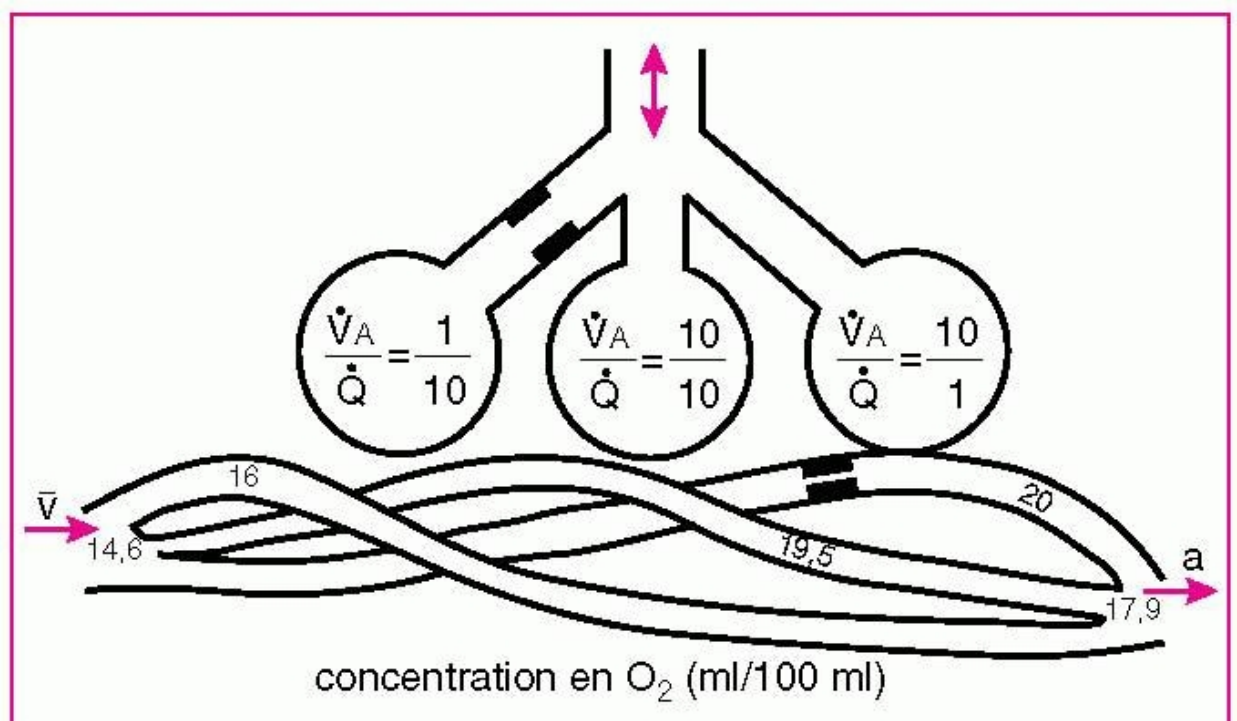


Figure 7.39 Exemple d'hétérogénéité des $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Le territoire à $\dot{V}_A/\dot{Q}$ élevé ne compense pas le déficit en O_2 du territoire à $\dot{V}_A/\dot{Q}$ bas: la concentration artérielle n'est que de 17,9 ml/100 ml pour une normale à

19.5.

Shunt et effet shunt

Shunt

On appelle shunt droit-gauche un court-circuit pulmonaire, c'est-à-dire du sang qui ne rencontre pas de gaz alvéolaire lors du passage depuis le sang veineux (circulation droite) vers le sang artériel (circulation gauche). Le A/Q est donc égal à 0.

Ce phénomène peut correspondre à:

- un *véritable court-circuit* tel qu'en réalisent les veines de Thésésius de la circulation coronaire qui se jettent directement dans l'oreillette gauche;
- un *passage de sang devant des alvéoles non ventilées*, lorsque par exemple elles sont remplies de liquide dans le cas d'un œdème pulmonaire.

En cas de shunt il y a donc ajout:

- d'un sang qui a gardé la composition du sang veineux;
- au sang qui a été oxygéné lors du passage devant les alvéoles.

Effet shunt (Fig. 7.40)

On appelle effet shunt l'effet des zones pulmonaires à bas A/Q sur l'oxygénation.

Lorsque le A/Q est bas, cela signifie que la perfusion est trop élevée pour que la ventilation soit efficace: ce surplus de perfusion peut être considéré comme l'équivalent d'un shunt, d'où le nom d'effet shunt.

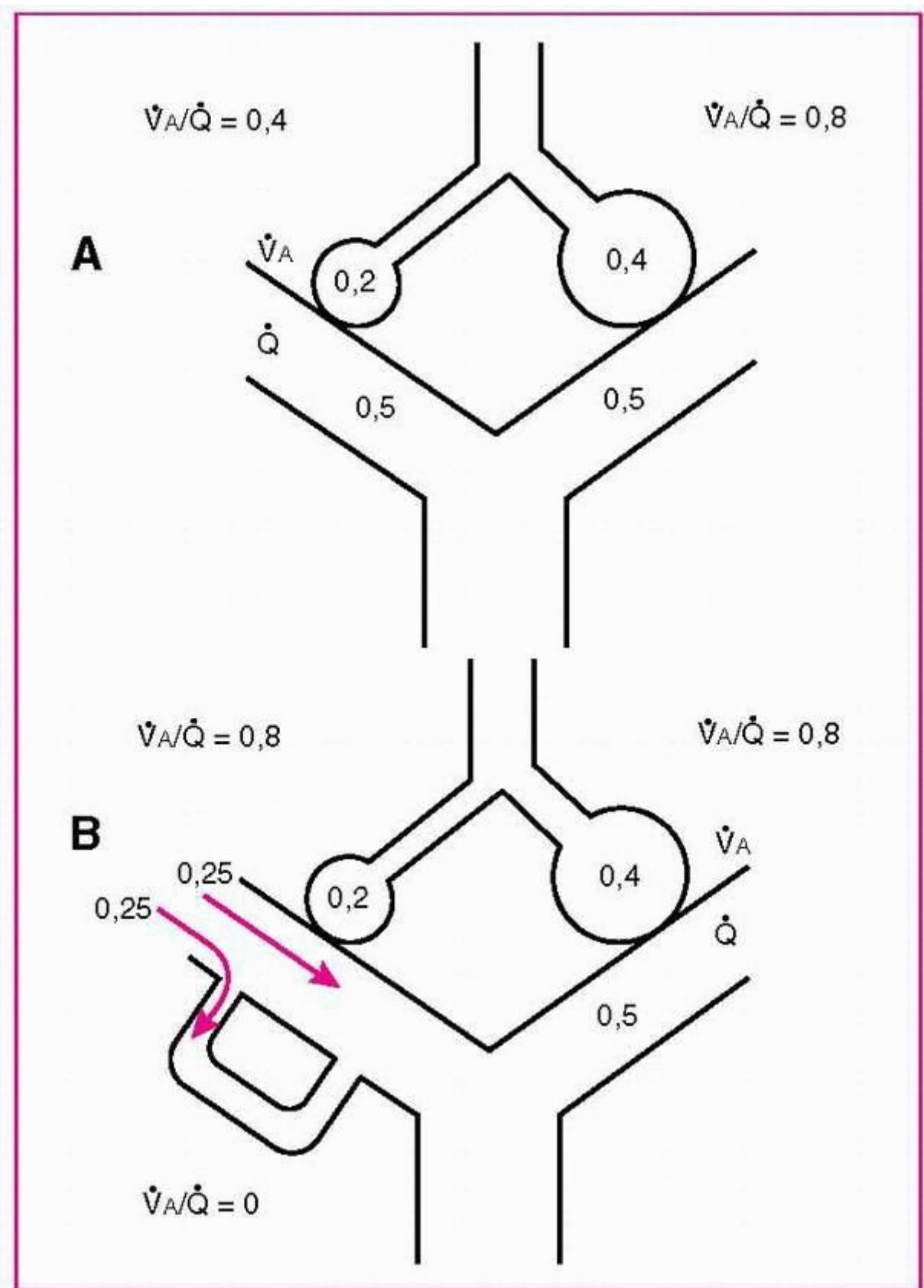


Figure 7.40 En haut: schéma de deux alvéoles, l'un à $\dot{V}_A/\dot{Q}$; normal (0,8), l'autre à bas $\dot{V}_A/\dot{Q}$; (0,4). En bas, on a artificiellement isolé au niveau du territoire à bas $\dot{V}_A/\dot{Q}$; un débit de perfusion adapté à la ventilation, c'est-à-dire permettant un $\dot{V}_A/\dot{Q}$; normal (0,8): le débit sanguin restant est

l'équivalent d'un shunt, puisqu'il ne correspond à aucune ventilation; il s'agit donc d'un effet shunt.

Espace mort alvéolaire et effet espace mort (Fig. 7.41)

Espace mort alvéolaire

On appelle espace mort alvéolaire une zone pulmonaire où la circulation sanguine est totalement arrêtée, c'est-à-dire où $Q_{\text{alvéolaire}} = 0$. Le $\frac{A}{Q}$ devient donc égal à l'infini.

Le gaz pénétrant dans ce territoire ressort intact sans avoir délivré d' O_2 ni s'être chargé en CO_2 : c'est donc un phénomène identique à celui qui existe dans les voies aériennes (espace mort anatomique) d'où ce nom d'espace mort alvéolaire.

Il n'existe pas chez le sujet normal d'espace mort alvéolaire.

En pathologie, l'exemple type d'un espace mort alvéolaire est l'embolie pulmonaire, où un caillot de sang vient obstruer une branche de l'artère pulmonaire.

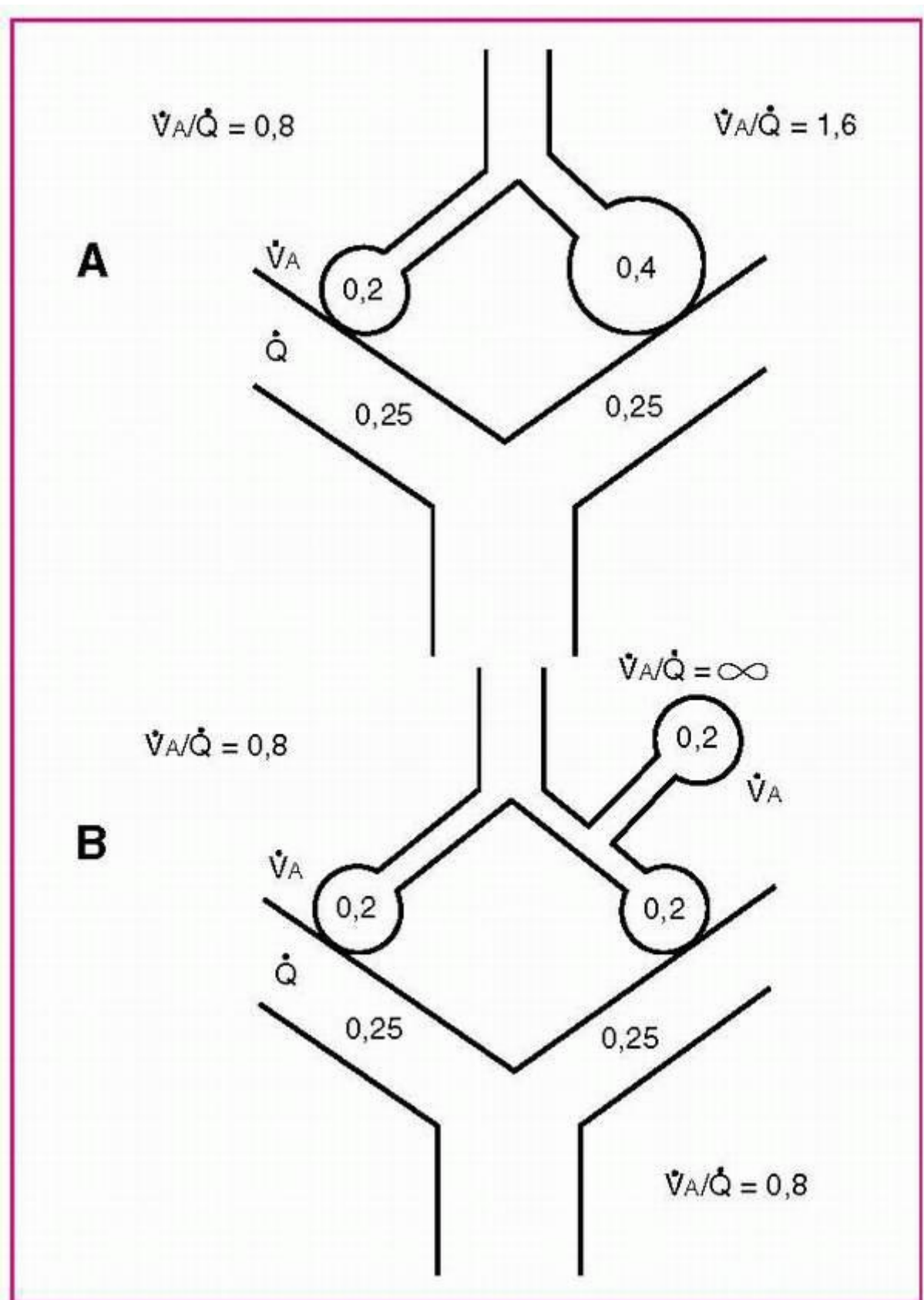


Figure 7.41 En haut: schéma de deux alvéoles, l'un à $\dot{V}_A/\dot{Q}$; normal (0,8), l'autre à haut $\dot{V}_A/\dot{Q}$; (1,6). En bas, on a artificiellement isolé au niveau du territoire à haut $\dot{V}_A/\dot{Q}$; un débit de perfusion adapté à la ventilation, c'est-à-dire permettant un $\dot{V}_A/\dot{Q}$; normal (0,8): la ventilation alvéolaire restante

est l'équivalent d'un espace mort, puisqu'elle ne correspond à aucune perfusion; il s'agit donc d'un effet espace mort.

Effet espace mort

On appelle effet espace mort les conséquences des zones pulmonaires à haut A/a sur les échanges gazeux.

Lorsque le A/a est élevé, cela signifie que la ventilation est excessive par rapport à la perfusion: ce surplus de ventilation peut être considéré comme l'équivalent d'un espace mort, d'où le nom d'effet espace mort.

Poumon normal

Il existe physiologiquement un certain degré d'hétérogénéité chez le sujet normal au repos:

- il existe un *shunt* de 1 à 2% du débit cardiaque (veines de Thébesius), et la chute de PO_2 artérielle qui en résulte est de l'ordre de 5 mmHg;
- il n'existe pas d'espace mort alvéolaire et l'espace mort anatomique correspond à 30% de la ventilation totale;
- l'effet de la gravité sur la distribution de la ventilation et de la perfusion entraîne une hétérogénéité entre des zones pulmonaires à des positions déclives différentes (Fig. 7.42).

L'hétérogénéité de distribution de la ventilation est expliquée par le fait que les alvéoles des sommets pulmonaires sont moins compliantes que les alvéoles des bases (voir chapitre sur les propriétés mécaniques du poumon).

La ventilation alvéolaire (rapportée à l'unité de volume) diminue des bases aux sommets.

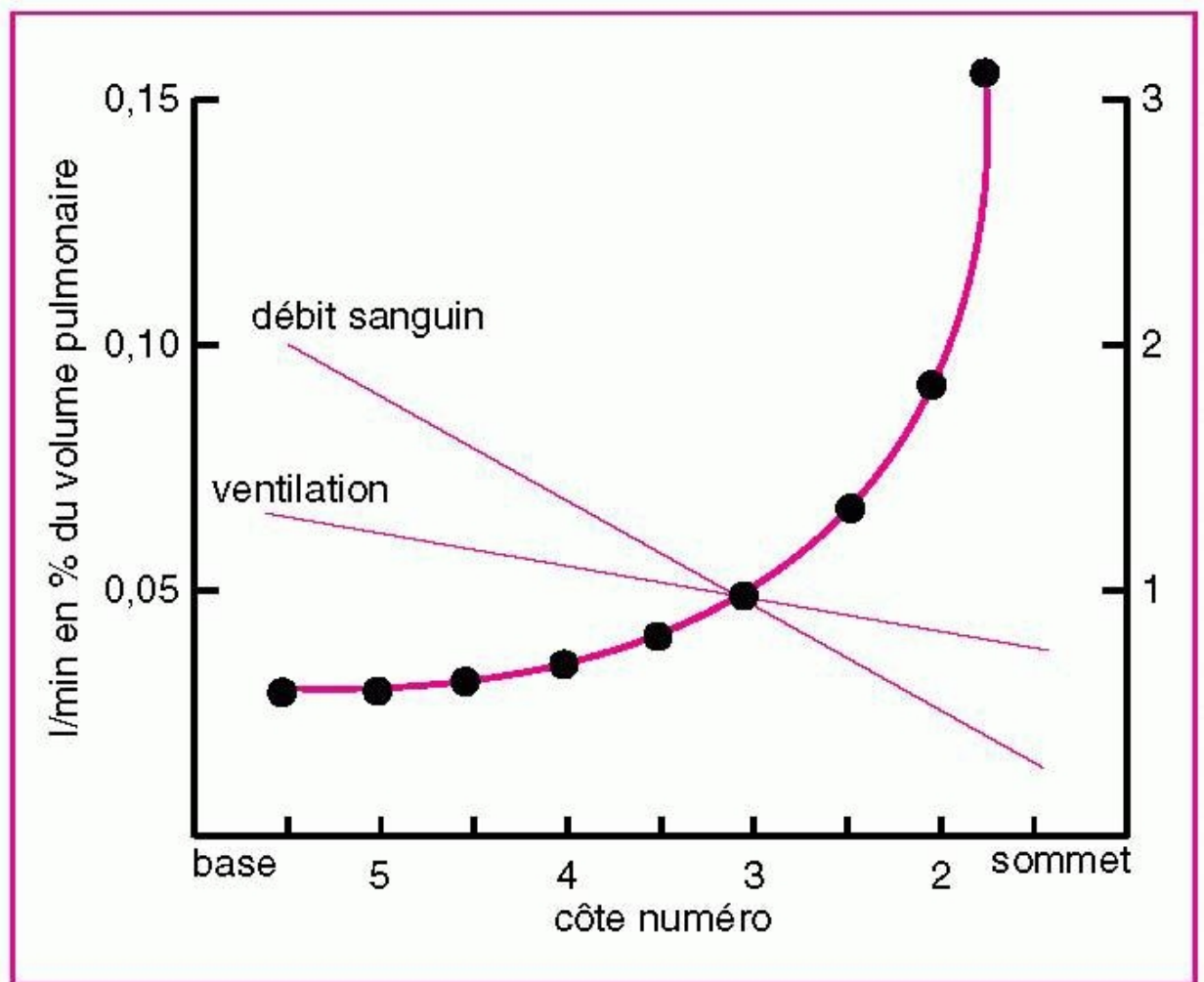


Figure 7.42 Distribution de la ventilation, de la perfusion et du A/V; chez un sujet normal debout. La gravité entraînant une variation de perfusion beaucoup plus nette que celle qu'elle produit sur la ventilation, le A/V diminue des sommets aux bases.

L'hétérogénéité de distribution de la perfusion est encore plus importante, due elle aussi à l'effet de la gravité: se référer au chapitre abordant la circulation pulmonaire.

La perfusion (rapportée à l'unité de volume) diminue considérablement des bases aux sommets.

Une hétérogénéité des A/V; existe donc chez le sujet normal.

Cette hétérogénéité des A/V; est responsable de variations régionales de la composition du gaz alvéolaire et du sang capillaire. Les conséquences de cette hétérogénéité des A/V; sont cependant modestes (Fig. 7.43).

Chez le sujet normal, on peut estimer ainsi que la PaO_2 (sang artériel) est inférieure d'environ 5 à 10 mmHg à ce qu'elle serait pour un poumon strictement homogène.

Comment raisonner devant une hypoxémie?

L'hypoxémie ou diminution de la PaO_2 peut être liée à plusieurs mécanismes:

- - hypoventilation alvéolaire;
- - trouble de diffusion alvéolocapillaire;
- - shunt vrai;
- - effet shunt ou hétérogénéité des A/VO₂;

L'hypoventilation alvéolaire est facile à reconnaître: c'est la seule cause d'hypoxémie qui s'accompagne d'une augmentation de la $PaCO_2$.

Le trouble de diffusion alvéolocapillaire se dévoile essentiellement à l'exercice; il est rarement cause d'hypoxémie.

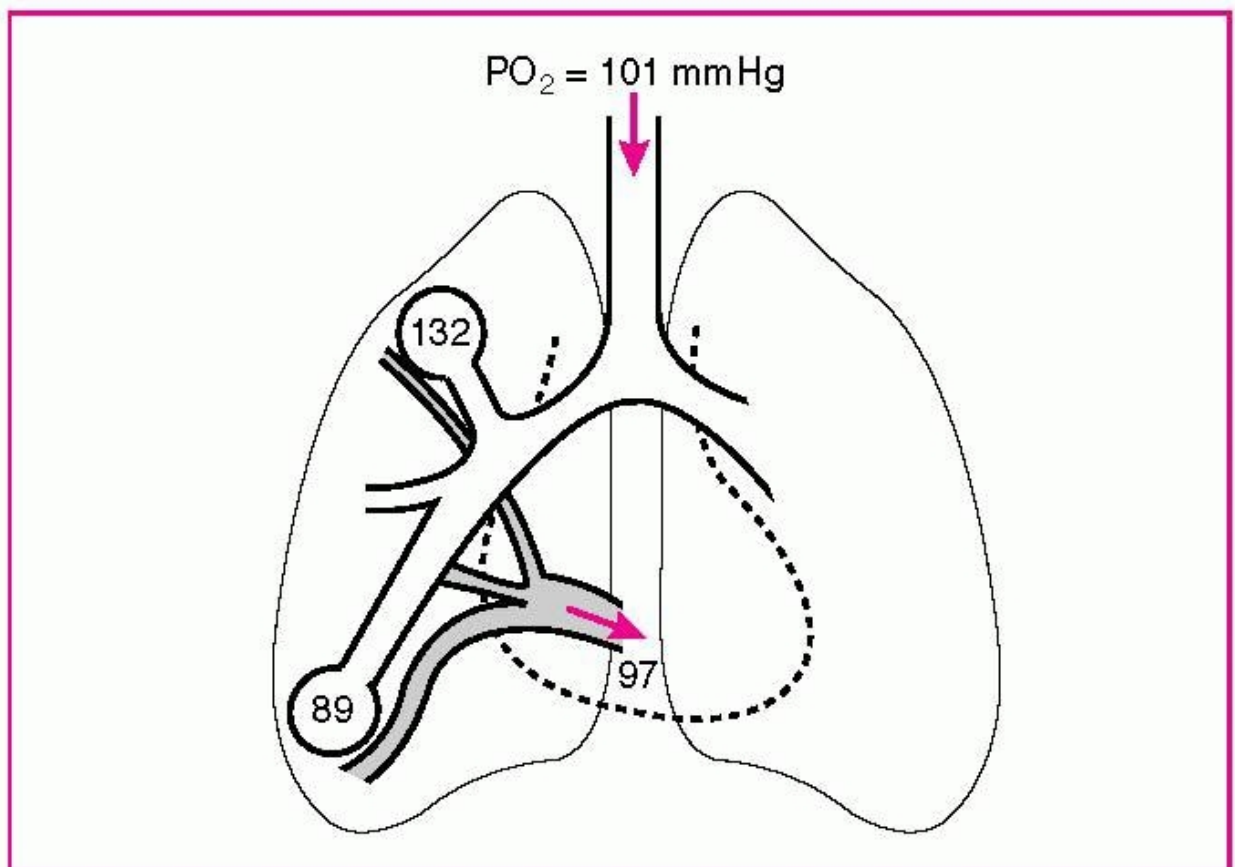


Figure 7.43 Le A/VO₂; des sommets est très élevé par rapport à la diminution plus modeste des A/VO₂ aux bases. La composition du sang artériel, qui résulte du mélange des sangs capillaires régionaux, est en définitive peu différente de ce qu'elle serait dans un poumon homogène.

Le shunt vrai voit son diagnostic basé sur l'épreuve en oxygène pur. En effet les effets de l'inhalation d'O₂ pur sont:

- d'augmenter de façon considérable la quantité d'O₂ arrivant dans l'alvéole, annulant les effets d'une hypoventilation alvéolaire générale ou localisée;
- d'augmenter de façon considérable la pression d'O₂ dans l'alvéole, faisant disparaître les conséquences d'un éventuel trouble de diffusion.

Lors de l'inhalation d'O₂ pur la PaO₂ doit monter jusqu'à des valeurs de 500-600 mmHg (65-80 kPa).

S'il existe un shunt droit-gauche, le sang artériel est contaminé par du sang veineux et ces valeurs de la PaO₂ s'abaissent: un shunt de 25% du débit cardiaque entraîne des PaO₂ de l'ordre de 200 mmHg (27 kPa) sous O₂ pur.

L'effet shunt ou hétérogénéité des A/VO₂ est la cause la plus fréquente d'hypoxémie.

Elle s'accompagne le plus souvent d'une normocapnie.

Il est possible de séparer en deux catégories les mécanismes d'hypoxémie: selon la différence entre la PO₂ artérielle et la PO₂ alvéolaire ou différence alvéolo-artérielle en O₂. Une formule simplifiée permet de calculer la PO₂ alvéolaire (mmHg):

$$PAO_2 = (700 \times FIO_2) - (PaCO_2 / 0,8)$$

Cette valeur de 700 représente une approximation de la pression barométrique (en mmHg) à laquelle on a soustrait la pression de vapeur d'eau. FIO₂ est la fraction inspirée d'O₂. PaCO₂ est la pression partielle de CO₂ dans le sang artériel. 0,8 représente le quotient respiratoire.

La différence alvéolo-artérielle en O₂ est normale (c'est-à-dire voisine de la valeur normale de 5-10 mmHg, voir ci-dessus). Dans ce cas, l'hypoxémie résulte d'une baisse de la PO₂ alvéolaire. Cette PO₂ alvéolaire peut être abaissée dans les cas suivants:

- inhalation d'un mélange hypoxique à fraction d'O₂ basse;
- baisse de la pression barométrique ambiante;
- hypoventilation alvéolaire.

La différence alvéolo-artérielle en O₂ est augmentée. Les autres mécanismes d'hypoxémie cités précédemment correspondent à cette catégorie: trouble de diffusion alvéolocapillaire, shunt, effet shunt.

Il est important de remarquer qu'en présence d'une PO₂ alvéolaire plus élevée que dans les conditions standard, une anomalie des échanges gazeux peut ne plus se traduire par une PO₂ artérielle basse. Plusieurs situations peuvent réaliser ce cas de figure:

- l'inhalation d'un mélange hyperoxique à fraction d'O₂ supérieure à 21%;
- l'hyperventilation alvéolaire. Une hyperventilation d'air ambiant qui diminue la PaCO₂ à 25 mmHg doit normalement amener la PAO₂ aux alentours de 120 mmHg. La constatation d'une PaO₂ à 90 mmHg devrait alors être considérée comme *anormale*, alors qu'elle serait considérée comme normale chez un sujet ayant une ventilation alvéolaire normale.

Comment évaluer un espace mort? (Fig. 7.44)

L'espace mort anatomique (voies aériennes) est responsable d'une différence entre la PCO_2 du gaz alvéolaire et celle du gaz expiré.

L'espace mort alvéolaire est responsable d'une différence entre les pressions partielles en CO_2 du gaz alvéolaire et du sang artériel.

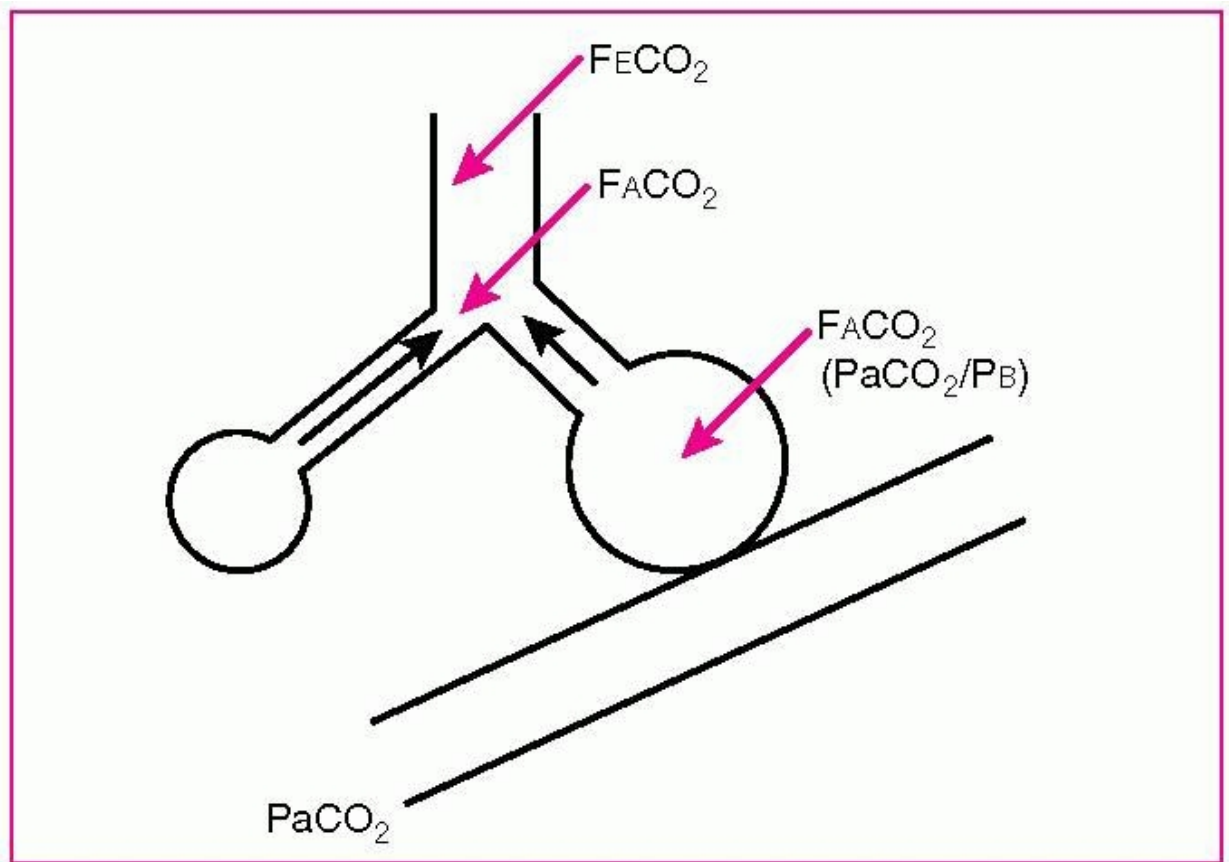


Figure 7.44 L'espace mort alvéolaire est schématisé par l'alvéole de gauche (sans perfusion). Si la fraction alvéolaire de CO_2 est mesurée par l'analyse de l'expiration, la différence entre le gaz alvéolaire et le gaz expiré n'est due qu'à l'espace mort anatomique, c'est-à-dire correspondant aux voies aériennes. Si la fraction alvéolaire de CO_2 est calculée à partir du sang artériel, la différence entre le gaz alvéolaire et le gaz expiré reflète l'espace mort physiologique.

En effet:

- le gaz alvéolaire moyen est le mélange entre le gaz provenant des territoires normaux (contenant du CO_2) et celui provenant du territoire à A/&OV0422; infini, donc sans CO_2 ;
- parallèlement le sang artériel est celui qui provient exclusivement des territoires normaux (où il y a eu équilibre des PCO_2):

$$PaCO_2 > PACO_2$$

On appelle *espace mort physiologique* l'ensemble additionnant l'espace mort anatomique plus l'espace mort alvéolaire.

L'équation de conservation de la masse appliquée au CO₂ permet le calcul de l'espace mort.

$$\text{CO}_2 = A \cdot \text{FACO}_2 = T \cdot \text{FECO}_2$$

$$(\{VT - VD\} \cdot F) \cdot \text{FACO}_2 = T \cdot \text{FECO}_2$$

$$VD/VT = (\text{FACO}_2 - \text{FECO}_2) / \text{FACO}_2$$

VD = volume de l'espace mort

VT = volume courant

T = ventilation totale

A = ventilation alvéolaire

FACO₂ = fraction alvéolaire de CO₂

FECO₂ = fraction expirée de CO₂

Si FACO₂ est calculée à partir du *gaz alvéolaire moyen*, l'espace mort calculé correspond à l'*espace mort anatomique*.

Si FACO₂ est calculée à partir du *sang artériel*, on obtient l'*espace mort physiologique*.

Retour au début

CONTRÔLE DE LA VENTILATION

Le système de contrôle de la ventilation est d'une grande complexité (Fig. 7.45) : il est capable de modifier la ventilation en fonction des besoins métaboliques, en maintenant les gaz du sang artériel dans d'étroites limites au cours de la plupart des circonstances physiologiques.

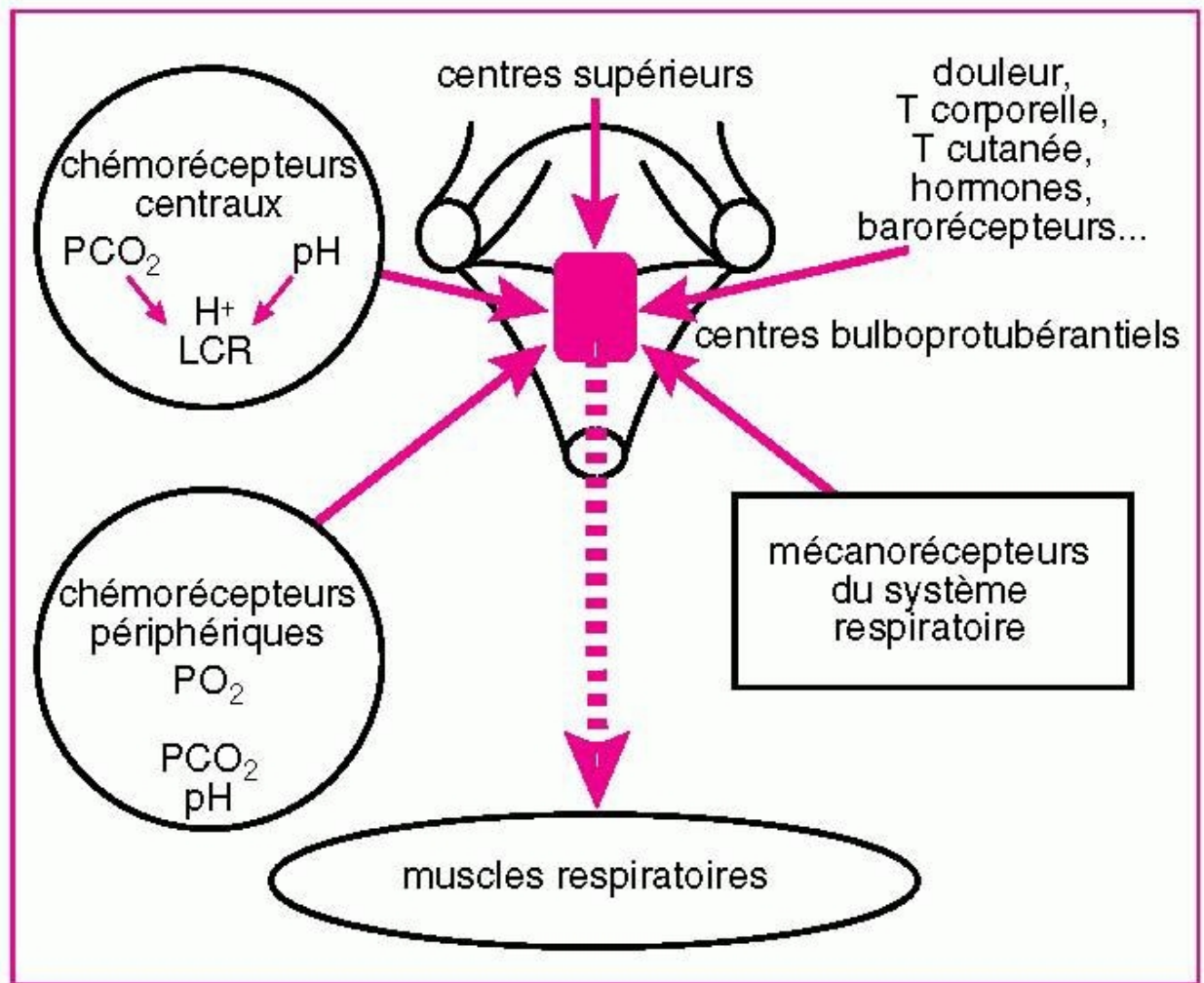


Figure 7.45 Facteurs de contrôle de la ventilation.

La pression partielle en CO_2 du sang artériel est régulée et maintenue constante, alors que la ventilation est contrôlée pour permettre cette régulation.

Le système peut être décrit schématiquement de la façon suivante:

- il existe des *centres* situés dans le tronc cérébral, doués d'autorythmicité;
- ce système commande le *système mécanique respiratoire* par l'intermédiaire des *muscles respiratoires*;
- il utilise des *informations* provenant de la périphérie (chémorécepteurs, mécanorécepteurs) ou d'autres centres nerveux.

Centres

Le contrôle de la ventilation par le système nerveux central est séparé des autres fonctions des points de vue tant anatomique que fonctionnel. Le tronc cérébral est à l'origine de la ventilation automatique et assure son contrôle, alors que le cortex cérébral est responsable de la commande volontaire.

Il existe un générateur de rythme qui produit un mode ventilatoire de base.

Les centres de la ventilation spontanée, automatique, siègent au niveau du tronc cérébral: ils sont bulboprotubérantiels. L'organisation des neurones respiratoires du tronc cérébral est complexe et aucun centre n'est anatomiquement bien défini. On retrouve cependant des réseaux de neurones appelés oscillateurs: un oscillateur est un ensemble d'éléments capable de délivrer un signal de sortie périodique en réponse à un signal d'entrée continu.

On distingue plusieurs oscillateurs:

- au niveau du pont ou protubérance: centre pneumotaxique;
- dans le bulbe: deux réseaux interconnectés, le centre bulbaire inspiratoire et le centre bulbaire expiratoire.

Centres bulbaires inspiratoire et expiratoire

Ces centres constituent des structures élémentaires essentielles assurant la ventilation spontanée. La démonstration en a été apportée par les expériences de sections transverses étagées:

- la transection bulboprotubérantielle ne perturbe pas la périodicité ventilatoire;
- une transection sous-bulbaire élimine tout mouvement respiratoire.

Il existe deux regroupements bilatéraux de neurones:

- le groupe respiratoire dorsal est situé dans le noyau du faisceau solitaire. Il correspond essentiellement à des neurones inspiratoires;
- le groupe respiratoire ventral est localisé dans les noyaux ambigus et rétroambigus. Il est constitué à la fois de neurones inspiratoires et de neurones expiratoires.

Les axones issus de ces deux groupes se projettent dans la moelle sur les motoneurones des muscles respiratoires. La projection se fait de manière tant homolatérale que contralatérale.

Les axones du groupe dorsal se projettent essentiellement sur les noyaux des motoneurones destinés au diaphragme. Ce groupe dorsal projette également des axones sur le groupe ventral qu'il semble contrôler. Le site primordial des oscillations respiratoires automatiques est étroitement lié au groupe dorsal.

Les axones du groupe ventral se projettent principalement sur les motoneurones destinés à l'innervation des muscles intercostaux et abdominaux ainsi que sur les motoneurones destinés à innover les muscles inspiratoires accessoires.

Centre pneumotaxique

Le centre pneumotaxique correspond au noyau parabrachial dont le rôle semble être de transmettre aux centres bulbaires les informations provenant de l'hypothalamus. C'est ainsi que certains stimulus peuvent entraîner une réponse ventilatoire: par exemple une émotion, une odeur, un changement de température. Ce centre est ainsi responsable de l'hyperventilation superficielle

qui se manifeste lors d'une émotion ou d'une fièvre.

Le centre pneumotaxique règle et module le type de ventilation automatique en réponse aux stimulus afférents générés par l'hypoxie, l'hypercapnie, la distension pulmonaire...

Coordination de l'activité des muscles inspiratoires et expiratoires

Les centres bulbaires sont capables de créer un rythme ventilatoire régulier. Ces centres transmettent des impulsions aux motoneurons de la moelle par le faisceau réticulospinal.

Le passage d'une phase inspiratoire à une phase expiratoire (et vice versa) est un phénomène encore mal compris. Il existe des ensembles de neurones dits *préinspiratoires* et *inspiratoires tardifs* dont les rôles respectifs sont de stopper l'expiration et l'inspiration.

L'expiration est également complexe: la persistance d'une activité diaphragmatique a été mise en évidence lors de la phase initiale de l'expiration. Ce freinage expiratoire permet d'expliquer que le temps expiratoire observé soit plus long que le temps nécessaire pour obtenir le retour à la position d'équilibre, chez l'animal curarisé après inflation pulmonaire passive.

Contrôle de l'activité des centres

Les centres reçoivent de nombreuses informations qui ne sont pas issues que du système respiratoire. En effet, la ventilation va se modifier dans des conditions aussi diverses que les émotions, l'exercice musculaire ou la déglutition.

Contrôle cortical de la ventilation

La ventilation est un acte involontaire, réalisé par des muscles qui sont sous contrôle volontaire.

Il existe donc d'importantes interférences entre le contrôle métabolique de la ventilation, principalement dévolu à la région bulboprotubérantielle, et les réactions comportementales volontaires ou émotionnelles dépendant du cortex somatomoteur et limbique.

Les impulsions parviennent à la substance réticulée bulbaire, interconnectée avec les centres respiratoires bulbaires. Des influences corticales excitatrices sont, par exemple, à l'origine de l'augmentation de ventilation qui anticipe l'exercice musculaire ou qui survient lors de perturbations émotionnelles.

La réticulée du mésencéphale joue également un rôle dans le contrôle des centres bulboprotubérantiels; ceci explique que le sommeil et les anesthésiques diminuent l'activité des centres respiratoires.

Le contrôle volontaire de la ventilation est sous la dépendance du cortex. Selon les zones stimulées (électriquement), la réponse peut être une inhibition des mouvements respiratoires ou au contraire une augmentation de la fréquence ventilatoire. Ce contrôle supérieur entre en jeu essentiellement pour des activités où la respiration constitue un support: crier, parler, rire... C'est ainsi que

lors de la phonation, la sensibilité au CO_2 des centres respiratoires bulbaires décroît, ce qui permet de tolérer des élévations très importantes de la PaCO_2 .

Réflexes pulmonaires

Plusieurs types de récepteurs situés dans les voies aériennes et le poumon peuvent induire, lorsqu'ils sont stimulés, une modification de la ventilation. Il s'agit de réflexes dont les fibres afférentes empruntent le nerf vague.

Ces réflexes modifient certes le mode ventilatoire, mais ils interviennent aussi sur le contrôle du diamètre bronchique (se référer au chapitre sur la bronchomotricité); ils sont souvent à l'origine de réponses plus globales de l'organisme, impliquant en particulier le système cardiovasculaire.

Récepteurs laryngotrachéaux. Le réflexe de toux

De nombreuses terminaisons nerveuses sont présentes sous et entre les cellules épithéliales des muqueuses laryngée, trachéale et des grosses bronches, constituant même dans quelques cas, en particulier dans le larynx, de véritables structures corpusculaires. Ces récepteurs sont stimulés par les particules inhalées, les gaz irritants, les sécrétions bronchiques, les corps étrangers. Leur mise en jeu déclenche la toux, une hypertension artérielle et une constriction laryngée et bronchique.

Récepteurs à l'irritation

De nombreuses fibres myélinisées se ramifient dans l'épithélium nasal, dans celui des bronches intrapulmonaires et des bronchioles. La stimulation de ces récepteurs entraîne une hyperpnée, une bronchoconstriction, une contraction laryngée mais on n'observe pas de toux.

Cette stimulation est probablement à la base de deux réflexes:

- le réflexe d'exsufflation de Hering-Breuer: la diminution de volume pulmonaire entraîne une réponse inspiratoire réflexe;
- le réflexe paradoxal de Head: c'est le renforcement de l'effort inspiratoire déclenché par de grandes inspirations. Ce réflexe est impliqué dans les *soupirs* intervenant régulièrement au cours de la ventilation spontanée.

Récepteurs alvéolaires nociceptifs ou récepteurs J

Le terme J pour juxtacapillaire est utilisé car les récepteurs sont situés dans les parois alvéolaires, au contact des capillaires. Les influx générés par la stimulation de ces récepteurs sont véhiculés par les fibres amyéliniques du nerf vague.

Ce réflexe entraîne une ventilation rapide et superficielle, voire une apnée en cas de stimulation intense.

Ces récepteurs sont activés par l'œdème interstitiel pouvant infiltrer la paroi alvéolaire, surtout en cas de processus pathologique. Ils pourraient être à l'origine de la sensation de dyspnée survenant dans les insuffisances cardiaques.

Récepteurs pulmonaires de distension. Le réflexe d'insufflation d'Hering-Breuer

En 1868, Hering et Breuer démontraient dans plusieurs espèces animales que l'expansion pulmonaire inhibait l'inspiration par voie réflexe, contrôlant ainsi la profondeur et la fréquence de la ventilation. Si, à la fin d'une inspiration, on bloque artificiellement le circuit ventilatoire par lequel le sujet ventile, on observe une absence d'activité inspiratoire pendant une période nettement plus longue que la durée de l'expiration qui aurait dû normalement succéder à l'inspiration.

Les terminaisons nerveuses situées dans les muscles lisses bronchiques jouent probablement le rôle de récepteurs. La voie afférente est composée de larges fibres myélinisées du nerf vague qui viennent se distribuer dans le bulbe - et non dans le centre pneumotaxique.

Il semble cependant que le réflexe d'Hering-Breuer soit d'importance modeste chez l'homme:

- chez le nouveau-né, le réflexe n'existe que pendant les premiers jours de vie;
- chez l'homme anesthésié, le réflexe est faible pour des volumes courants normaux, mais devient net pour des volumes supérieurs à 1 litre;
- chez l'adulte conscient, le réflexe ne semble pas jouer de rôle dans la rythmicité de la ventilation normale.

Contrôle proprioceptif thoracique de la ventilation

Le contrôle proprioceptif de la ventilation dépend des informations provenant de la cage thoracique. Les proprio-récepteurs sont les récepteurs articulaires et les récepteurs tendineux, ainsi que les fuseaux neuromusculaires. Ces récepteurs informent sur la position et les mouvements du système respiratoire.

Ces informations proprioceptives n'ont pas de rôle direct dans la détermination du niveau de la ventilation, qui dépend principalement des centres nerveux supérieurs, des afférences vagales pulmonaires et des stimulus chimiques.

Elles jouent en revanche un rôle essentiel dans le choix de la combinaison entre le volume courant et la fréquence ventilatoire, pour une même ventilation totale. Elles contribuent de plus au maintien de la ventilation dans des situations où la géométrie thoracique est influencée par des facteurs autres que la ventilation (exemple du changement de position).

Ce type de contrôle est tout à fait comparable au contrôle proprioceptif des mouvements de membres (voir le chapitre « Neurophysiologie »).

Les récepteurs proprioceptifs musculaires interviennent dans la sensation d'essoufflement au cours de l'exercice et dans celle de la dyspnée de l'insuffisant respiratoire.

Autres mécanorécepteurs

Propriorécepteurs des membres

Ces récepteurs sont impliqués dans l'augmentation de ventilation que l'on observe au cours d'un exercice musculaire, surtout dans la phase de début de l'exercice.

Barorécepteurs artériels

Une augmentation de pression artérielle peut entraîner une hypoventilation réflexe. À l'inverse, une diminution de pression artérielle déclenchera une hyperventilation.

Chémorécepteurs

Un chémorécepteur est un récepteur qui réagit à un changement de la composition chimique du sang ou du fluide qui l'entoure.

Il existe schématiquement deux types de chémorécepteurs impliqués dans le contrôle ventilatoire:

- les chémorécepteurs centraux sensibles aux ions H^+ et au CO_2 ;
- les chémorécepteurs périphériques sensibles à l' O_2 , au CO_2 et aux ions H^+ .

Chémorécepteurs centraux

Les chémorécepteurs les plus importants dans le contrôle à court terme de la ventilation sont situés dans le tronc cérébral, au niveau de la surface ventrale du bulbe, à hauteur de l'émergence des IX et X^e paires crâniennes. On ignore actuellement si ces cellules chémosensibles sont directement les neurones des centres respiratoires bulbaires ou si elles sont anatomiquement individualisées.

Le cerveau et la moelle sont baignés par un liquide sans protéines, continuellement sécrété par les plexus choroïdes et réabsorbé au niveau des villosités arachnoïdiennes. Ce liquide céphalorachidien (LCR) est un ultrafiltrat du plasma qui est renouvelé toutes les quelques heures. Ce LCR influence le liquide extracellulaire des cellules du système nerveux central.

Bien que formé à partir du sang, le LCR a une composition ionique différente de celle du plasma. Une barrière faiblement perméable aux ions, la barrière hémato-encéphalique, sépare LCR et sang. Cette barrière hémato-encéphalique est composée de l'endothélium, du muscle lisse vasculaire, et de feuillets méningés. Ces membranes contrôlent la composition ionique du LCR en limitant le passage des ions (notamment H^+ et CO_3H^-) par les systèmes de transport spécifiques. Cette composition est de plus contrôlée par les plexus choroïdes qui déterminent la qualité du LCR sécrété.

En revanche, le CO_2 diffuse facilement à travers la barrière hémato-encéphalique et la PCO_2 du LCR est voisine de la $PaCO_2$. En raison du métabolisme local cérébral, la PCO_2 du LCR est en fait supérieure de quelques mmHg à la $PaCO_2$ et le pH (7,32) légèrement plus acide que celui du plasma.

Les chémorécepteurs centraux répondent à un changement de la concentration en H^+ de leur liquide extracellulaire. Une augmentation de la concentration en H^+ stimule la ventilation et inversement.

Le pH du LCR est déterminé par la concentration en bicarbonates et par la PCO_2 de ce LCR, selon l'équation d'Henderson-Hasselbalch (voir la partie sur l'équilibre acidobasique).

Lorsque la concentration en bicarbonates sanguins change, le pH du LCR (qui est un ultrafiltrat du plasma) change également et la ventilation est modulée, modifiant donc aussi la PaCO_2 . Il s'agit d'une compensation ventilatoire d'un trouble de l'équilibre acidobasique d'origine métabolique. Cette compensation ventilatoire ne se déclenchera que lorsque le pH du LCR sera modifié: elle n'est donc pas immédiate.

Lorsque la PCO_2 du sang change, le CO_2 diffuse vers le LCR, y modifiant la concentration des ions H^+ qui vont influencer les chémorécepteurs. Dans le LCR, on trouve peu de protéines et le pouvoir tampon est donc moindre que pour le sang. Du fait de cette inertie moindre, une faible variation de PCO_2 est responsable d'une large variation de pH. La réaction ventilatoire est immédiate.

Le CO_2 sanguin agit par l'intermédiaire d'un changement du pH du LCR.

Lorsque le pH du LCR reste modifié sur une durée longue, on observe un changement de la concentration de bicarbonates dans le LCR par transport à travers la barrière hémato-encéphalique. Ce processus est parallèle à celui de la compensation rénale, mais il survient en moins de 48 heures, c'est-à-dire dans un délai inférieur à celui de la compensation rénale qui est de plusieurs jours.

Une illustration de cette dynamique particulière est la séquence d'événements observée chez un sujet sain placé en haute altitude. La PO_2 ambiante diminuant, la stimulation des chémorécepteurs périphériques est accrue et une hyperventilation en résulte, provoquant une baisse de la PaCO_2 . Cette pression abaissée de CO_2 se retrouve immédiatement dans le LCR et augmente le pH de ce dernier, et une diminution de l'hyperventilation en résulte. Dans les heures qui suivent, la concentration en bicarbonates dans le LCR diminue et le pH du LCR se normalise: l'hyperventilation se majore progressivement, pour n'atteindre son maximum qu'après 18-36 h.

Chémorécepteurs périphériques

Ces chémorécepteurs sont situés au niveau de la division des artères carotides communes et de la crosse aortique. Chez l'homme, le rôle du corpuscule ou glomus carotidien est prépondérant.

Les chémorécepteurs périphériques sont le seul support de la sensibilité à une baisse de la PO_2 artérielle.

Les chémorécepteurs centraux ne sont en effet pas sensibles à la PO_2 . Ces chémorécepteurs périphériques détectent une diminution de la PaO_2 et stimulent les centres respiratoires pour augmenter la ventilation dans les situations d'hypoxie.

Ils répondent également à une augmentation de la PCO_2 et à une baisse du pH du sang artériel. On estime que ces récepteurs périphériques sont

responsables d'environ 40% de la réponse ventilatoire au CO_2 , en complément de l'action des chémorécepteurs centraux.

Le corpuscule carotidien (petite structure de 10 mg environ) est remarquablement organisé pour la surveillance directe des PO_2 et PCO_2 du sang artériel. En effet le débit sanguin de perfusion par unité de masse est y tellement élevé (2 l/min/100 g c'est-à-dire 4 à 5 fois celui des organes les mieux perfusés tel le rein) que la différence artérioveineuse en O_2 est réduite à l'extrême: les PO_2 capillaire, interstitielle et veineuse sont donc très proches de la PO_2 artérielle et les cellules glomiques sont les seules de l'organisme à être exposées à une PO_2 proche de la PO_2 artérielle, alors que les autres tissus sont soumis à une PO_2 proche de la PO_2 veineuse.

Pour des PaO_2 situées entre 500 et 100 mmHg, la sensibilité à la PaO_2 est présente mais faible. La réponse de ces chémorécepteurs est surtout nette pour des PaO_2 inférieures à 70 mmHg. Une augmentation de la ventilation en résulte par l'envoi d'influx nerveux aux centres respiratoires par les nerfs glossopharyngiens. L'action directe de PaO_2 très basses sur les centres respiratoires serait à l'inverse une dépression de la ventilation.

Le corpuscule carotidien contient des cellules chémosensibles appartenant au système chromaffine ou APUD (*amine precursor uptake decarboxylating cells*) et qui sont d'origine ectodermique. Les cellules de type I (les plus nombreuses) jouent un rôle clé dans la chémotransduction. Ces cellules possèdent des granules cytosoliques contenant de nombreux neuromédiateurs incluant dopamine, noradrénaline, acétylcholine et d'autres neuropeptides, et libèrent ces médiateurs en réponse à la dépolarisation membranaire et à l'hypoxie. Ces cellules sont enveloppées par les longues extensions cytoplasmiques des cellules de type II, qui ont des points communs avec les cellules de Schwann du système nerveux.

Bien que le mécanisme exact de la chémotransduction reste imparfaitement connu, on s'oriente actuellement vers une explication basée sur les courants ioniques membranaires. Les cellules glomiques possèdent des courants membranaires Na^+ et K^+ voltagedépendants, ainsi que Ca^{2+} K^+ -dépendants, et elles peuvent générer des potentiels d'action de façon répétitive. Parmi les hypothèses, un courant K^+ voltage-dépendant O_2 -sensible serait, sélectivement et de façon réversible, inhibé par une valeur basse de la PO_2 . La conductance membranaire K^+ diminuerait alors (réduisant la repolarisation), et entraînerait ainsi une augmentation de l'excitabilité cellulaire. Ainsi, comme pour les autres systèmes sensitifs, les canaux ioniques joueraient un rôle crucial dans la chémotransduction artérielle.

Il existe des équivalents de synapses entre ces cellules et les terminaisons afférentes du nerf glossopharyngien qui véhicule les informations sensibles au système nerveux central.

Réponses ventilatoires

CO_2

La régulation de la pression partielle de CO_2 est liée au maintien du pH sanguin, essentiel pour le fonctionnement de nombreuses enzymes et autres protéines.

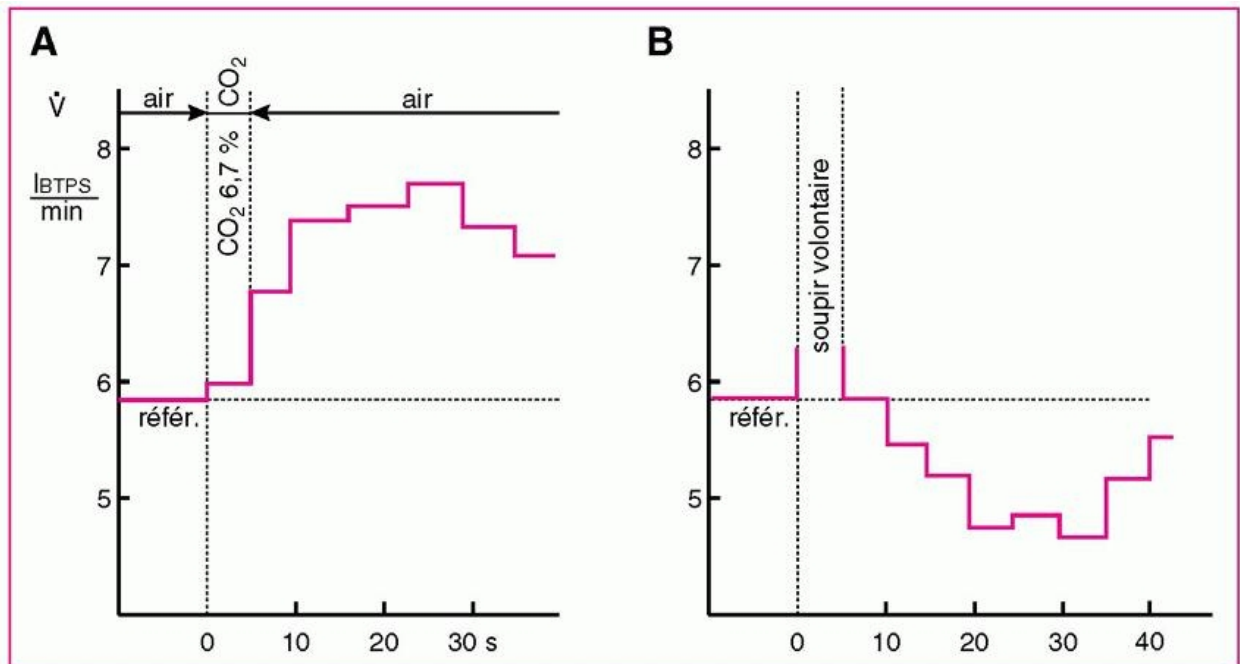


Figure 7.46 Évolution de la ventilation (les barres horizontales marquent la valeur du débit moyen de chaque cycle) lors d'une inhalation de CO_2 (A) et lors d'une hypocapnie créée par un soupir (B). (D'après Dejours et al., J Physiol 1958; 50: 239.)

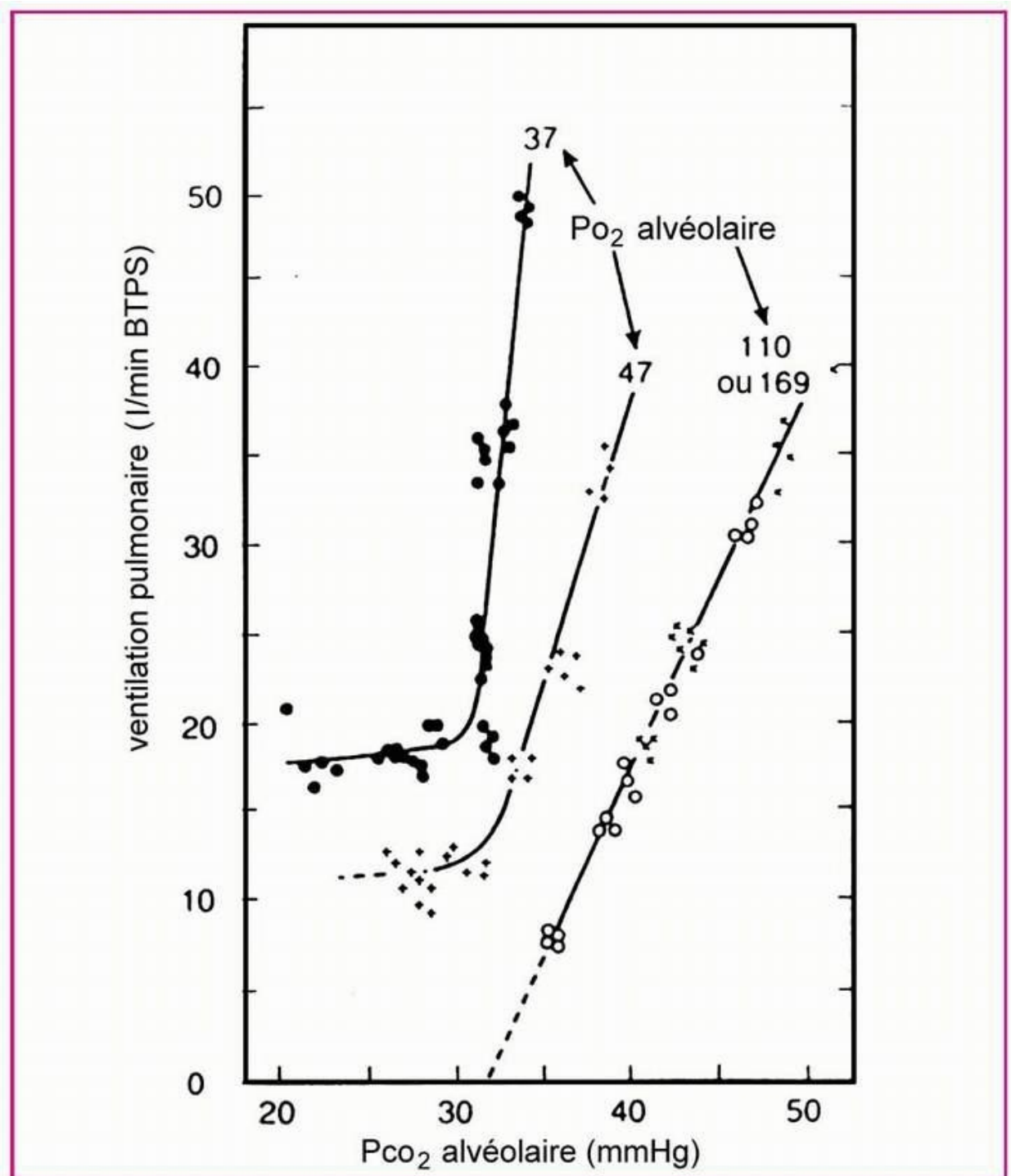


Figure 7.47 Réponse ventilatoire au CO₂. Cette réponse est la conséquence de la stimulation des chémorécepteurs. La coexistence d'une hypoxémie amplifie la réponse au CO₂. Les chiffres adjacents à chaque courbe indiquent la PO₂ constante qui a été maintenue lors du test au cours duquel la PCO₂ était progressivement augmentée. (D'après Nielsen et Smith, *Acta Physiol Scand* 1951; 24: 293.)

Une augmentation de la PaCO₂ stimule la ventilation. Une baisse de la PaCO₂ diminue la ventilation.

Toute modification de la ventilation a comme conséquence, en retour, de

modifier la PaCO_2 . Une relation de type hyperbolique existe en effet entre la ventilation (représentée ici par la ventilation alvéolaire VA) et la PaCO_2 . On peut écrire (voir le chapitre concernant des échanges gazeux):

$$\text{CO}_2 = A. \text{FACO}_2$$

où CO_2 est la production de CO_2 , et FACO_2 la fraction alvéolaire de CO_2 .

Dans le cas de figure d'un sujet qui ne modifie pas sa production de CO_2 , et dans la mesure où il y a égalité entre pression partielle en CO_2 dans le gaz alvéolaire et le sang artériel, on obtient:

A. PaCO_2 = constante.

Une augmentation de ventilation fait baisser la PaCO_2 et inversement.

Physiologiquement, la ventilation s'adapte pour maintenir constante la PaCO_2 .

On peut évaluer la réponse ventilatoire au CO_2 en faisant inhaler à un sujet un gaz enrichi en CO_2 (Fig. 7.46). Pour lutter contre la montée de la PaCO_2 la ventilation augmente. Cette augmentation de ventilation se fait de façon à peu près linéaire avec la PaCO_2 : la pente est de l'ordre de 2 à 5 l/min/mmHg.

L'hypoxie potentialise la sensibilité au CO_2 (Fig. 7.47). Il en est de même pour l'acidose.

La réponse ventilatoire au CO_2 est le fait d'une stimulation des chémorécepteurs centraux, mais aussi périphériques puisqu'on estime qu'une certaine part de la réponse ventilatoire au CO_2 (estimée jusqu'à 40% dans certaines études) est due à leur action.

O_2

Une baisse de la PaO_2 stimule la ventilation. Cette stimulation ne devient nette qu'en dessous de 70 mmHg, c'est-à-dire pour des conditions où la saturation en oxygène baisse. C'est la raison pour laquelle, bien que le stimulus physiologique soit la PaO_2 , il est fréquent que l'on préfère en pratique relier l'augmentation de ventilation à la baisse de saturation, la relation étant linéaire avec une pente de l'ordre de 0,5 l/min/% saturation.

La réponse ventilatoire à l'hypoxie est quasi exclusivement le fait des corpuscules carotidiens.

En cas d'hypoxie profonde, on a évoqué une action centrale de l'hypoxie qui se traduirait par une dépression ventilatoire. En fait cette action centrale de l'hypoxie semble être essentiellement d'origine vasculaire: la vasodilatation hypoxique provoque un *rinçage* des chémorécepteurs centraux et par voie de conséquence une hypoventilation.

Acidose et alcalose métaboliques

L'acidose métabolique augmente la ventilation. L'alcalose métabolique diminue la ventilation.

Ces effets sont, dans un premier temps, la conséquence d'une stimulation des chémorécepteurs périphériques car ils sont sensibles au pH artériel.

La réponse ventilatoire varie au cours du temps. Dans le cas de l'acidose métabolique, la réponse immédiate est atténuée par le fait que l'hyperventilation devient responsable d'une baisse de PaCO_2 dans le sang et le LCR; l'alcalose du LCR qui en résulte vient limiter l'hyperventilation. Après quelques heures, le pH du LCR redevient normal par le transfert de bicarbonates et la ventilation augmente encore plus.

Retour au début

Questions

1. Lorsqu'un sujet s'arrête d'inspirer à un volume de 0,3 l au-dessus de sa capacité résiduelle fonctionnelle, en maintenant sa glotte ouverte

- [A] la pression alvéolaire est égale à la pression buccale
- [B] la pression alvéolaire est égale à la pression pleurale
- [C] la paroi thoraco-abdominale est au-dessus de son volume de relaxation
- [D] le poumon exerce une action de rétraction opposée à l'action de la paroi thoraco-abdominale
- [E] le diaphragme s'oppose à l'action du poumon et à celle de la paroi

Afficher la réponse

1. A, D

2. La différence de pressions entre la plèvre et l'alvéole

- [A] varie d'environ 3 cmH_2O entre la fin d'inspiration et la fin d'expiration, lors d'une ventilation calme
- [B] atteint $-30 \text{ cmH}_2\text{O}$ à la fin d'une inspiration forcée
- [C] atteint $+30 \text{ cmH}_2\text{O}$ à la fin d'une expiration forcée
- [D] est nulle aux moments où le débit gazeux dans les voies aériennes est nul
- [E] est identique après une insufflation de 500 ml par un ventilateur artificiel et après une inspiration spontanée de 500 ml

Afficher la réponse

2. A, B, E

3. Lors d'une manœuvre de reniflement

- [A] on voit l'abdomen se gonfler chez le sujet normal
- [B] on voit la paroi abdominale se déprimer en cas de paralysie diaphragmatique

[C] la pression pleurale diminue chez le sujet normal

[D] la pression pleurale diminue en cas de paralysie diaphragmatique

[E] la pression transdiaphragmatique (pression gastrique moins pression pleurale) augmente chez le sujet normal

Afficher la réponse

3. A, B, C, D, E

4. L'expiration forcée est une manœuvre qui

[A] peut être analysée par le VEMS (volume expiré maximal seconde), approximativement égal à 80% de la capacité vitale chez un sujet normal

[B] peut être analysée par le «débit 50», qui est le débit lorsque 50% des alvéoles se sont vidées

[C] donne des débits indépendants de l'effort pendant la première partie de l'expiration

[D] crée un écrasement bronchique de la partie distale (près des alvéoles) de l'arbre aérien

[E] se caractérise par un volume total de gaz expiré égal à la capacité vitale

Afficher la réponse

4. A, E

5. Les transferts ioniques à travers l'épithélium alvéolaire

[A] sont essentiellement de type absorptif, du secteur alvéolaire vers le secteur interstitiel

[B] comportent une sécrétion de chlore

[C] se font essentiellement à travers les pneumocytes de type I

[D] se font partiellement grâce à des canaux sodiques

[E] comportent une pompe Na-K ATPase située au pôle basolatéral des cellules

Afficher la réponse

5. A, D, E

6. Une hypoventilation alvéolaire survenant au cours de l'anesthésie d'un sujet sain, se traduit par

[A] une hypoxémie

[B] une hypocapnie

[C] une diminution du pH sanguin

[D] une diminution de la diffusion alvéolocapillaire de l'oxygène

[E] une diminution de la diffusion alvéolocapillaire du gaz carbonique

Afficher la réponse

6. A, C

7. Chez un sujet on relève les données suivantes:

- volume courant (V_T) = 700 ml

- fréquence respiratoire (FR) 10/min

- fraction alvéolaire en CO_2 ($FACO_2$) = 4%

- production de CO_2 : CO_2 = 200 ml/min

La valeur du volume de l'espace mort est alors de

[A] 100 ml

[B] 125 ml

[C] 150 ml

[D] 175 ml

[E] 200 ml

Afficher la réponse

7. E

8. Pour calculer la concentration artérielle en oxygène d'un sujet, il faut connaître

[A] la saturation artérielle en oxygène

[B] le pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine

[C] la concentration en hémoglobine

[D] la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel

[E] le coefficient de solubilité de l'oxygène

Afficher la réponse

8. A, B, C, D, E

9. Chez le sujet anémique avec une concentration en hémoglobine à 10 g/100 ml, on note dans le sang artériel

[A] une diminution de la pression partielle en O_2

[B] une diminution de la concentration en O_2

- [C] une diminution de la saturation oxy-hémoglobinée
- [D] une diminution du pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine
- [E] une diminution de la capacité totale en oxygène du sang

Afficher la réponse

9. B, E

10. Les chémorécepteurs centraux

- [A] sont sensibles à la composition du liquide céphalorachidien
- [B] ont une activité augmentée en cas d'élévation du pH sanguin
- [C] ont une activité augmentée en cas d'élévation du pH du liquide céphalorachidien
- [D] sont les récepteurs les plus importants impliqués dans le contrôle à court terme de la ventilation
- [E] sont influencés par les afférences nerveuses du nerf vague

Afficher la réponse

10. A, D

11. Un sujet adulte sain au repos ventile par l'intermédiaire d'un tube de 100 ml placé à la bouche. La pression partielle en CO_2 du sang artériel (PaCO_2) est alors de

- [A] 30 mmHg
- [B] 35 mmHg
- [C] 40 mmHg
- [D] 45 mmHg
- [E] 50 mmHg

Afficher la réponse

11. C

Retour au début

Réponses

- 1. A, D
- 2. A, B, E
- 3. A, B, C, D, E
- 4. A, E

5. A, D, E

6. A, C

7. E

8. A, B, C, D, E

9. B, E

10. A, D

11. C

[Retour au début](#)

Chapitre 8 Digestion

François Mion

SÉCRÉTION SALIVAIRE

La salive représente la première sécrétion digestive rencontrée par les aliments ingérés. Elle permet l'humidification des aliments et de la muqueuse buccale, et assure l'hygiène orale et dentaire par ses propriétés visqueuses et antibactériennes. En dépit de sa richesse en enzymes digestives, la salive joue un rôle mineur dans la digestion des aliments. Enfin, chez l'homme, la salive est indispensable à la parole.

Anatomie

90% de la salive provient de 3 paires de glandes salivaires anatomiquement bien définies: les glandes *sublinguales* situées sous la langue, les glandes *parotides* situées le long de la branche montante des maxillaires inférieurs, et les glandes *sous-maxillaires*, situées sous la branche horizontale des maxillaires inférieurs. 10% de la salive est sécrétée par de nombreuses petites glandes buccales et linguales; ces glandes *mineures* sont responsables de 70% de la sécrétion de mucus salivaire.

Morphologie fonctionnelle

Les glandes salivaires se drainent par un canal excréteur. Le parenchyme des glandes salivaires est arrangé en lobules séparés par des septums fibreux qui contiennent les vaisseaux, nerfs et petits canaux de drainage.

L'appareil sécrétoire est constitué par les acinus, qui contiennent en proportion variable des cellules *séreuses* (sécrétant des grains de zymogène) et des cellules *à mucus*. Les acinus sont également entourés par des cellules *myoépithéliales* dont le rôle est de prévenir leur distension en période sécrétoire, favorisant ainsi l'écoulement de la salive vers le canal excréteur. L'acinus produit la *salive primaire*.

L'appareil de drainage est constitué de canaux intercalaires, interlobulaires (ou striés) et du canal excréteur (Fig. 8.1). Les petits canaux se trouvent le long des septums fibreux, en compagnie de fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques et d'une abondante vascularisation réalisant de nombreuses anastomoses artérioveineuses autour des acinus. Le débit vasculaire est très important au niveau des glandes salivaires, équivalent à 10 fois le débit vasculaire du muscle strié au repos; ceci rend compte de l'extraordinaire capacité sécrétoire de ces glandes. L'appareil de drainage permet l'écoulement de la salive vers la cavité buccale, et modifie la composition de la salive primaire pour donner la *salive définitive*.

Deux types de cellules acineuses sont responsables de la sécrétion de la salive primaire:

1) les *cellules zymogènes* (séreuses) sont spécialisées dans la synthèse et la sécrétion de protéines enzymatiques; elles possèdent un riche réseau de réticulum endoplasmique rugueux à leur pôle basal et de nombreux granules

sécrétoires à leur pôle apical. Ces cellules sont également responsables de la sécrétion hydro-électrolytique de la salive;

2) les *cellules à mucus* synthétisent les mucines.

La distribution de ces 2 types de cellules varie selon les glandes salivaires: les glandes parotides sont riches en cellules zymogènes, les glandes sublinguales et mineures sont constituées essentiellement de cellules à mucus, et les glandes sous-maxillaires sont des glandes mixtes.

Les canaux salivaires sont bordés par un épithélium monostratifié composé de cellules canalaire qui modifient la composition de la salive primaire pour donner la salive définitive. Au niveau des cellules des canaux striés, la richesse de l'équipement mitochondrial et l'importance du plissement des membranes basolatérales rendent compte de l'intense activité métabolique et de l'importance des échanges ioniques.

Composition minérale de la salive

La salive est constituée à 95% d'eau; les concentrations en électrolytes varient en fonction du débit salivaire et de l'état d'hydratation de l'organisme. La composition ionique de la salive primaire est proche de celle du plasma. On distingue deux groupes de glandes salivaires en fonction de la composition ionique de leur sécrétion primaire: les glandes sécrétant un liquide riche en Cl^- (100-120 mM), et les glandes sécrétant un liquide riche en bicarbonates et pauvre en Cl^- (50 mM); dans les deux cas, les concentrations en Na^+ sont proches de celles du plasma, celles du K^+ étant plutôt hypertoniques (10-15 mM).

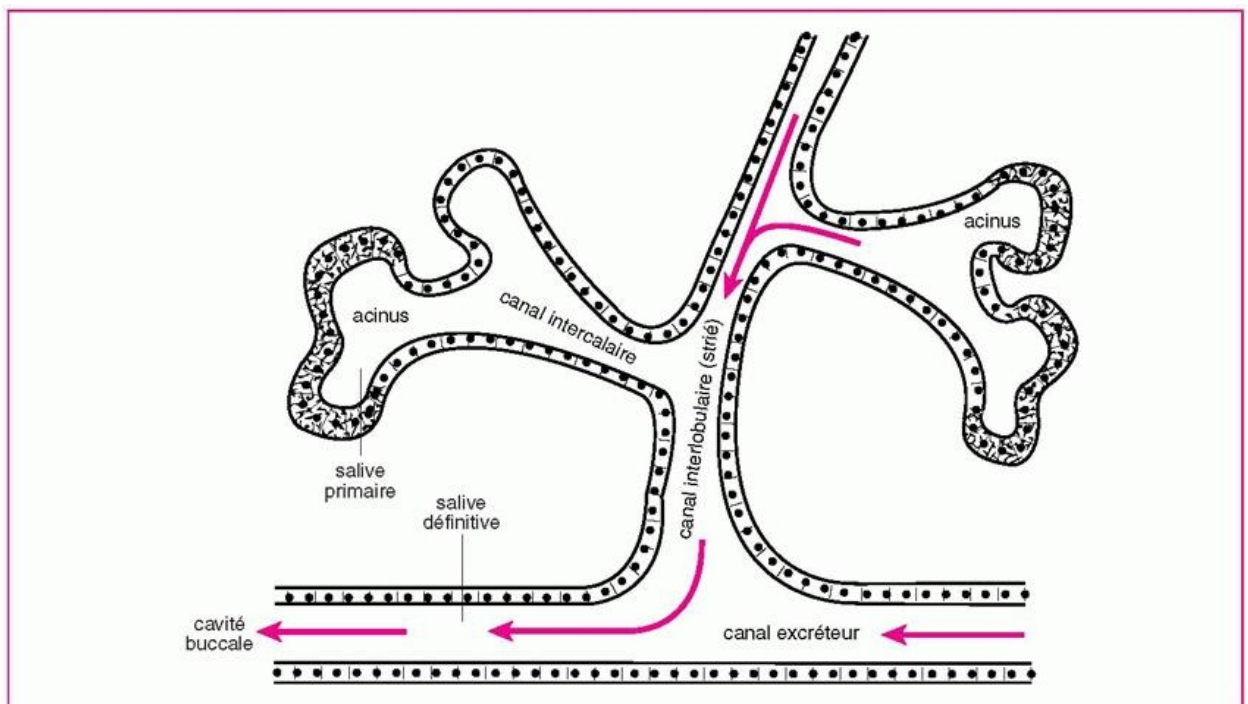


Figure 8.1 Appareil sécrétoire et excréteur d'une glande salivaire.

La sécrétion de salive primaire dépend essentiellement d'un transport ionique

actif faisant intervenir un cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ au niveau de la membrane baso-latérale des cellules zymogènes. Un modèle de souris transgénique knock-out pour le gène de l'aquaporine 5 a permis de montrer l'importance de ces canaux perméables à l'eau pour permettre la sécrétion hydrique salivaire.

La salive définitive est élaborée dans les canaux excréteurs: il se produit une *réabsorption active de Na^+* (et passive de Cl^- , qui suit les mouvements du Na^+), et une *sécrétion active de K^+ et de bicarbonates*. Les canaux sont peu perméables à l'eau, et les échanges ioniques aboutissent à la formation d'un liquide hypotonique par rapport au plasma (30 à 300 mOsm/l en fonction du débit de sécrétion et du mode de stimulation).

Composition organique de la salive

Les composants organiques de la salive sont avant tout des protéines synthétisées dans les cellules acineuses et sécrétées par des mécanismes d'exocytose. La concentration est peu modifiée par la stimulation. On trouve également dans la salive des substances non électrolytiques de bas poids moléculaire (endogènes, toxines ou médicaments), du fait des importants échanges sanguins au niveau des acinus: les substances lipophiles, qui passent facilement dans la salive par diffusion à travers les membranes lipidiques, et les substances polaires, dont la diffusion plus limitée se fait à travers les pores aqueux des membranes plasmiques.

Enzymes salivaires

L'*amylase salivaire* est une glycoprotéine de 55 kDa, dont la synthèse est codée par un gène différent de celui de l'amylase pancréatique, rendant compte des différences entre les deux isoenzymes. L'amylase salivaire agit à *pH neutre*: elle coupe les *liaisons alpha 1-4 glucosidiques* de l'amidon, libérant ainsi du maltose et surtout des oligomères glucidiques (dextrines). Son action est inhibée par l'acidité gastrique, et son rôle dans la digestion glucidique est donc limitée.

Le lysosyme est une petite protéine glycolytique, qui agit sur les chaînes polysaccharidiques des membranes bactériennes: il possède donc un rôle antiseptique au niveau de la cavité buccale.

Mucines

Les mucines salivaires sont de grosses molécules ($> 10^6$ kDa) qui confèrent à la salive sa viscosité. Elles sont formées de chaînes polypeptidiques sur lesquelles se greffent des chaînes glucidiques, dont on distingue deux familles principales: les *glycoprotéines*, qui sont constituées de *ramifications glucidiques courtes* et sont les plus abondantes dans la salive; les *mucopolysaccharides acides*, qui possèdent des *ramifications glucidiques peu nombreuses mais très longues*, formées d'unités dimériques répétitives contenant un sucre et un acide uronique. Les mucines salivaires sont donc des molécules volumineuses et polaires, qui emprisonnent en leur sein beaucoup d'eau, formant ainsi un gel visqueux et lubrifiant.

Immunoglobulines

À côté des immunoglobulines plasmatiques (IgA, IgG et IgM) qui passent dans la salive par diffusion, celle-ci contient également des *IgA sécrétoires*. Elles sont formées par 2 molécules d'IgA synthétisées par les plasmocytes de la sous-muqueuse, et reliées par un polypeptide (pièce J) et une glycoprotéine (pièce sécrétoire). Cette dernière est élaborée par les cellules canalaire et sert au transport des IgA sécrétoires vers la lumière des glandes salivaires. Ces IgA sécrétoires jouent un rôle fondamental dans les défenses antibactériennes au niveau du tube digestif.

Facteurs de croissance

Les glandes salivaires possèdent également une *fonction endocrine*. En effet, les cellules canalaire et les acini synthétisent de l'EGF (*epidermal growth factor*) et du NGF (*nerve growth factor*), molécules peptidiques qui participent au maintien de la trophicité tissulaire.

Contrôle de la sécrétion salivaire

En l'absence de stimulation, les glandes salivaires n'ont pas d'activité sécrétoire significative. Le débit et la composition de la sécrétion salivaire sont sous la dépendance exclusive d'une *commande nerveuse*.

Le centre salivaire est situé dans le bulbe, au niveau du plancher du IV^e ventricule, proche des centres de la respiration, de la déglutition et du centre vasomoteur.

Le centre salivaire reçoit des afférences provenant des autres centres bulbaires, du cortex cérébral, et surtout des afférences réflexes qui véhiculent des informations en provenance de la bouche (mécanorécepteurs au niveau de l'articulation maxillaire et chémorécepteurs gustatifs) et de l'œsophage (mécanorécepteurs). Ces afférences sont véhiculées par le nerf trijumeau (V), le glossopharyngien (IX) et l'hypoglosse (XII). Ces afférences sont innées et inscrites dans le programme génétique. Il existe également des réflexes conditionnés, qui apparaissent à la suite d'un apprentissage, et stimulent la sécrétion salivaire à partir d'informations visuelles ou olfactives.

En réponse à ces différentes informations, le centre salivaire émet des ordres à destination des glandes salivaires. La *majorité des efférences* sont *parasympathiques*, transmises aux glandes par le nerf facial (VII) et le glossopharyngien (IX), après un relais ganglionnaire. Le médiateur du relais et de la synapse neuroglandulaire est l'acétylcholine. La liaison de l'acétylcholine sur les récepteurs membranaires des cellules zymogènes entraîne une mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire, aboutissant à une forte stimulation de la sécrétion d'eau, d'électrolytes et d'enzymes. Il existe également des *efférences sympathiques* dont l'origine est la moelle thoracique, qui sortent par les chaînes sympathiques latérovertébrales, font relais dans le ganglion cervical supérieur et se terminent au contact des glandes salivaires. Les médiateurs chimiques de la synapse neuroglandulaire sont la noradrénaline et la dopamine. La stimulation sympathique entraîne une augmentation de la concentration cytosolique en AMP cyclique, aboutissant à une stimulation de la sécrétion de mucus. Cet effet est surtout marqué au niveau des glandes sous-maxillaires. La stimulation

sympathique provoque également une vasoconstriction des artéioles salivaires, diminuant ainsi le débit sanguin à destination des glandes salivaires, et entraînant une *diminution du débit salivaire*.

Retour au début

DÉGLUTITION

La déglutition fait suite à la mastication, et représente une suite d'*actes moteurs stéréotypés et séquencés* conduisant les aliments mastiqués de la bouche vers le réservoir fundique de l'estomac.

On voit apparaître la déglutition très tôt dans l'évolution, tant d'un point de vue phylogénique (elle existe chez les vertébrés inférieurs) qu'ontogénique (elle apparaît en effet dès la 12^e semaine de vie fœtale).

La déglutition est sous le contrôle d'un centre bulbaire, qui coordonne les séquences motrices. Ce centre est relié au cortex cérébral. Il fonctionne également en relation avec le centre de la respiration, afin de garantir le bon passage des aliments vers l'œsophage et celui de l'air vers le larynx et la trachée à travers le même carrefour, le pharynx.

Anatomie musculaire

Le *pharynx* constitue donc une voie commune aux systèmes digestif et respiratoire. Il est constitué d'une musculature exclusivement *striée* attachée à 5 cartilages.

Le *sphincter supérieur de l'œsophage* (SSO) délimite la partie supérieure du corps de l'œsophage. Il s'agit plus d'une définition physiologique que d'une réalité anatomique: c'est en effet le muscle strié cricopharyngé qui détermine une zone de haute pression sur une longueur de 2 à 4 cm.

La musculature du *corps de l'œsophage* est constituée de deux couches, une longitudinale externe et une circulaire interne, tout comme dans le reste du tube digestif. Le tiers supérieur de l'œsophage est constitué d'une musculature striée qui laisse place de façon progressive à une musculature lisse. Les deux tiers inférieurs sont formés uniquement de fibres musculaires lisses.

Le *sphincter inférieur de l'œsophage* (SIO) correspond à une zone de haute pression de 2 à 4 cm de long, séparant le corps de l'œsophage du réservoir gastrique. Le SIO est constitué uniquement de fibres musculaires lisses, en continuité avec la musculature du corps de l'œsophage. L'anneau musculaire représente un simple épaissement de la couche musculaire interne.

Anatomie nerveuse

Innervation extrinsèque

Elle représente l'innervation exclusive des muscles striés par le biais des nerfs somatiques, dont le corps cellulaire est situé dans le névraxe. Ils sont en contact direct avec les muscles formant ainsi les plaques motrices et n'ont aucun relais ganglionnaire. Le médiateur chimique, l'*acétylcholine*, agit sur les récepteurs

nicotiniques musculaires.

Les afférences sensitives dont les terminaisons nerveuses sont situées dans la cavité buccale, le pharynx, l'épiglotte et le larynx, empruntent le nerf trijumeau (V), le glossopharyngien (IX) et le vague (X), et se projettent sur le faisceau solitaire et le noyau de la racine descendante du trijumeau.

Les fibres efférentes (motrices) prennent naissance dans les noyaux moteurs du V, du nerf facial (VII), du nerf hypoglosse (XII), dans le noyau ambigu du vague. Les voies efférentes passent par les V, VII, IX, X et XII.

Dans les muscles lisses, les fibres nerveuses sensitives afférentes ont leurs terminaisons distribuées tout le long de l'œsophage, et empruntent le nerf vague en direction du ganglion plexiforme du X. Les motoneurones parasympathiques ont leur origine dans le noyau dorsal moteur du X, et font relais avec les neurones des plexus intrin-sèques. Les motoneurones sympathiques proviennent de la moelle cervicale et thoracique, et font relais au niveau des ganglions cervicaux, thoraciques et coeliaques. Les neurones postsynaptiques sympathiques s'articulent avec les plexus intrinsèques de l'œsophage.

Innervation intrinsèque

Comme le reste du tube digestif, l'œsophage possède une riche innervation intrinsèque répartie en deux plexus, le *plexus myentérique* et le *plexus sous-muqueux*. Ces neurones s'articulent avec le système nerveux extrinsèque d'une part, et les cellules musculaires lisses d'autre part. Ils forment un réseau dense à l'origine des réflexes locaux. Les principaux médiateurs chimiques libérés par ces neurones sont l'*acétylcholine* et la *substance P* (qui stimulent la contraction musculaire), le *monoxyde d'azote* (NO) et le *VIP* (qui favorisent la relaxation des fibres musculaires lisses) (Fig. 8.2).

Centre intégrateur

Le centre de la déglutition est situé dans le *bulbe*, au niveau du plancher du IV^e ventricule. Les neurones coordonnateurs sont répartis en 2 amas, l'un dorsal proche du faisceau solitaire, et l'autre ventral proche du noyau ambigu. Il est relié au centre de la respiration, au centre du vomissement et au centre de la salivation. Enfin, le centre de la déglutition est connecté au cortex frontal, expliquant que la déglutition puisse être déclenchée par la volonté.

Les troubles de la déglutition (en particulier les fausses routes) surviennent lors d'anomalies de fonctionnement de ce centre programmeur bulbaire.

Activité musculaire

Au repos

Le pharynx détermine le passage de l'air vers la trachée. La *fermeture du SSO* est assurée par une *contraction tonique* de la musculature striée. La lumière du SSO est écrasée contre le cartilage cricoïde et le larynx, produisant ainsi une pression de fermeture élevée (15 à 20 kPa) et asymétrique. À la différence du reste du tube digestif, la musculature du corps de l'œsophage ne présente au

repos aucune contraction rythmique ou tonique. La pression intraluminaire est négative et varie avec la respiration. Le SIO est également fermé; la contraction tonique des muscles lisses produit une pression basale d'environ 2 kPa, empêchant la remontée du liquide gastrique dans l'œsophage. L'activité contractile du diaphragme crural participe aussi à la détermination de cette zone de haute pression.

Des relaxations spontanées du SIO et du diaphragme crural, survenant en l'absence de déglutition, peuvent s'observer. Elles représenteraient le principal mécanisme du reflux gastro-œsophagien physiologique et des éructations.

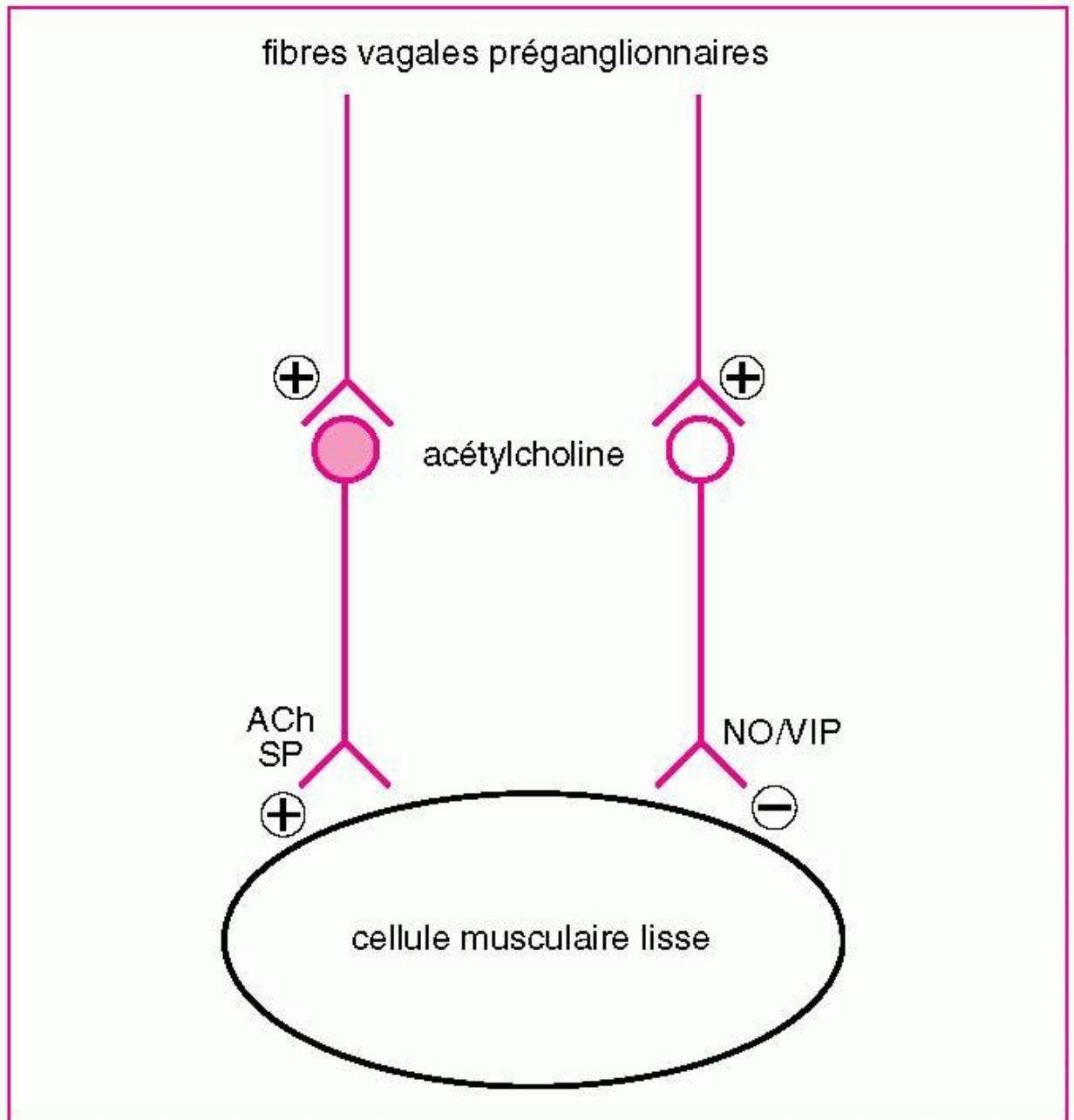


Figure 8.2 Innervation motrice de l'œsophage: les fibres pré-ganglionnaires des nerfs vagues (X) sont connectées aux motoneurones des plexus intrinsèques. Ces motoneurones sont excitateurs (libération d'ACh et de substance P) ou inhibiteurs (libération de monoxyde d'azote et de VIP).

Déglutition

L'initiation de la déglutition peut être automatique ou volontaire. Elle débute par une contraction de la langue qui constitue un *plan incliné antéro-postérieur*, la partie antérieure s'appuyant contre le voile du palais pour propulser le bol alimentaire vers le pharynx.

L'arrivée des aliments dans le pharynx termine la phase volontaire de la déglutition: les phénomènes moteurs qui se déclenchent ensuite sont uniquement sous le contrôle du centre bulbaire.

La *contraction des muscles du pharynx* provoque: l'élévation du voile du palais qui ferme ainsi le nasopharynx; le déplacement en haut et en avant du larynx, qui se ferme alors par appui sur l'épiglotte; l'élévation du pharynx qui rapproche le SSO de la base de la langue; la fermeture des sinus piriformes et des vestibules laryngés, garantissant alors la progression du bol alimentaire vers l'œsophage. L'onde de contraction péristaltique traverse le pharynx à grande vitesse (15 cm/s), limitant à une seconde le temps de présence du bol alimentaire dans le carrefour aérodigestif.

Le SSO se relâche pendant 0,5 à 1 seconde, puis présente une contraction renforcée pendant 1 seconde, avant de retourner à sa pression de repos.

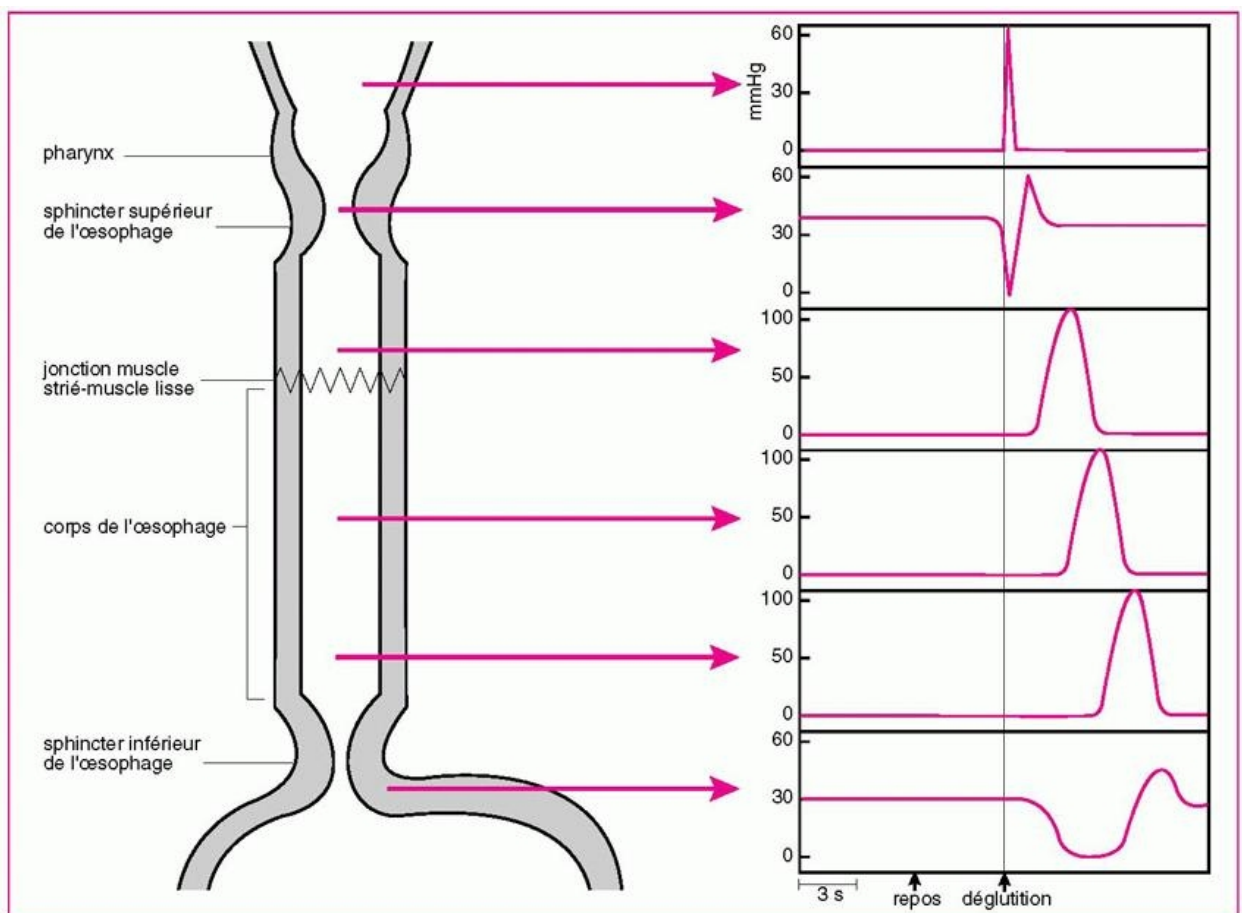


Figure 8.3 Variation de pression intraluminaire œsophagienne au repos et après déglutition. D'après Christensen J: *The œsophagus*. In Christensen J, Wingate DL, eds. *A guide to GI motility*. Bristol, England, Wright - PSG 1983: 75-100.

Le corps de l'œsophage est traversé par une *onde péristaltique* dont la vitesse varie entre 2,5 et 5 cm/s selon la hauteur de l'œsophage considérée. La durée de la contraction varie entre 2 et 4 secondes (Fig. 8.3).

La *relaxation du SIO* débute 2 à 3 secondes après le début de la déglutition, soit bien avant l'arrivée de l'onde péristaltique. La durée de cette relaxation varie entre 5 et 10 secondes.

L'arrivée des aliments dans le fundus gastrique déclenche une relaxation des fibres musculaires lisses, permettant ainsi une augmentation du volume sans augmentation de pression.

Contrôle de la déglutition

La succession de phénomènes moteurs stéréotypés permettant la déglutition est donc commandée par le programmeur bulbaire.

Contrôle pharyngé

Le tonus de repos du pharynx est déterminé par l'activité continue des neurones somatiques. La contraction à l'origine de la déglutition est automatique, et évolue selon une séquence fixe d'activation des neurones somatiques déterminée par le centre bulbaire.

Contrôle du SSO

La fermeture du SSO est assurée par la contraction tonique des muscles striés. Elle est secondaire à l'activité continue des neurones somatiques libérant de l'acétylcholine au niveau des plaques motrices. Il existe également des forces passives dues à la compression de la lumière œsophagienne contre les cartilages et aux propriétés élastiques des tissus.

L'inhibition centrale des neurones somatiques et l'arrêt de la libération d'acétylcholine induisent la relaxation de la contraction tonique et donc l'ouverture du SSO. Ceci est complété de façon passive par des modifications anatomiques et par la pression imprimée au bol alimentaire lors de la contraction du pharynx.

Contrôle nerveux de la motricité du corps de l'œsophage

Le contrôle de la motricité du corps de l'œsophage est différent pour la musculature striée et lisse.

Le péristaltisme de la *musculature striée* est lié à l'*activation séquentielle des neurones somatiques*. La programmation est centrale et transmise par les nerfs vagues. Une vagotomie bilatérale proximale aboutit à une inhibition de l'onde péristaltique. L'activité des muscles striés est également sous le contrôle des afférences sensibles œsophagiennes; la distension du corps de l'œsophage initie en effet une onde péristaltique.

Les *fibres musculaires lisses œsophagiennes* ne possèdent *pas d'activité myogène* spontanée. L'onde péristaltique est déclenchée par le centre bulbaire. Toutefois, la propagation du péristaltisme peut être obtenue *in vitro*

sur une préparation d'œsophage déconnectée du système nerveux central: le système nerveux intrinsèque de l'œsophage peut donc programmer le péristaltisme. Cette programmation périphérique est habituellement subordonnée à la programmation centrale, mais peut s'exprimer lorsque celle-ci est défaillante.

Les phénomènes électrophysiologiques à l'origine de l'onde péristaltique ont été étudiés par stimulation électrique du nerf vague. La réponse est différente pour la couche musculaire circulaire et longitudinale. Au niveau de la couche circulaire, la stimulation électrique induit une hyperpolarisation de la cellule musculaire, suivie d'une onde lente de dépolarisation puis d'une bouffée de potentiels d'action. Cette séquence se traduit au niveau musculaire par une absence de réponse contractile lors de la stimulation électrique suivie, à l'arrêt de la stimulation, d'une contraction musculaire (contraction off) survenant après un temps de latence.

La latence entre la stimulation électrique et la survenue de la contraction off est déterminée par la production de NO, les inhibiteurs de la NO synthase entraînant la survenue de contractions simultanées. Le mécanisme exact de la contraction off (phénomène de rebond secondaire à l'hyperpolarisation, ou production locale d'autres médiateurs stimulant la contraction) reste discuté.

Au niveau de la couche longitudinale, la stimulation électrique du système nerveux intrinsèque induit une contraction soutenue qui commence et se termine avec la stimulation. Les neurones responsables de cette contraction soutenue libèrent de l'acétylcholine, qui agit sur les récepteurs muscariniques des cellules musculaires, et de la substance P (Fig. 8.4). La contraction de la couche longitudinale provoque un raccourcissement de l'œsophage. Ainsi, pour un segment œsophagien donné, une stimulation vagale produit une réponse décalée entre les contractions longitudinale et circulaire, du fait d'une innervation intrinsèque différente dans les deux couches. C'est l'alternance harmonieuse des contractions et des relaxations au niveau des deux couches musculaires qui contrôle la progression de l'onde péristaltique tout le long du corps de l'œsophage.

La progression *sans à-coup* du péristaltisme entre les tissus musculaires strié et lisse est sous la commande du centre bulbaire, et se trouve facilitée par l'intrication des deux types de fibres sur plusieurs centimètres.

Contrôle du SIO

La *contraction tonique* des fibres lisses du SIO est d'*origine myogène*. Il est possible que des facteurs non myogéniques participent également au maintien du tonus du SIO. Les fibres vagales cholinergiques peuvent renforcer ce tonus. Il en est de même pour les fibres adrénergiques, et ce par l'intermédiaire de récepteurs situés sur des neurones cholinergiques du plexus myentérique. De nombreux peptides gastro-intestinaux peuvent modifier le tonus du SIO à doses pharmacologiques, mais leur effet physiologique reste incertain.

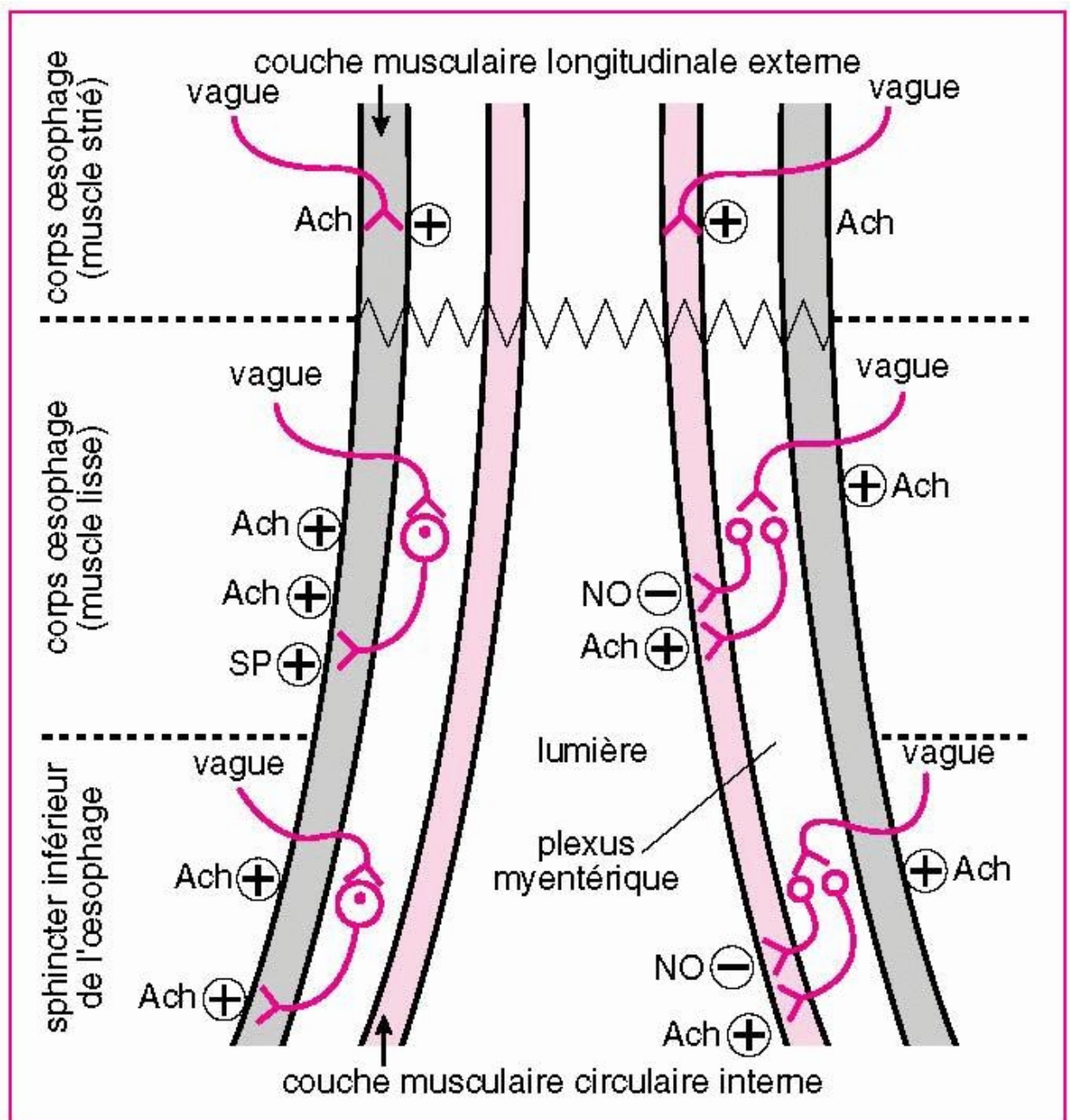


Figure 8.4 Innervation intrinsèque œsophagienne = différence entre la couche musculaire longitudinale et la couche musculaire circulaire.

La *relaxation* du SIO est un phénomène *entièrement neurogénique*: la stimulation des nerfs vagues induit la libération d'acétylcholine, qui agit alors sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques des neurones des plexus entériques (Fig. 8.4). Ces neurones libèrent, au contact des cellules musculaires lisses, du NO et du VIP, qui agissent en synergie pour entraîner une relaxation musculaire, caractérisée sur le plan électrophysiologique par une hyperpolarisation prolongée, non suivie d'une dépolarisation, à l'inverse des phénomènes observés au niveau des cellules musculaires lisses du corps de l'œsophage.

Contrôle du fundus gastrique

Là encore, la relaxation du fundus à la réception du bol alimentaire, dite

relaxation réceptrice, est un phénomène *neurogénique* déclenché par le centre programmeur bulbaire et transmis par les nerfs vagues qui stimulent la libération de NO par les neurones du système nerveux entérique.

Retour au début

PHYSIOLOGIE GASTRIQUE

D'un point de vue anatomique et fonctionnel, l'estomac peut être séparé en deux zones:

- 1) l'*estomac proximal* qui correspond au fundus et au corps. Il joue le rôle de *réservoir des aliments* provenant de l'œsophage, et possède une *activité sécrétoire* importante;
- 2) l'*estomac distal* qui correspond à l'antré. Cette partie est essentiellement *motrice*. Elle assure la fragmentation et l'homogénéisation des solides, et régule la vidange du chyme gastrique dans le duodénum.

Au pôle supérieur, l'estomac, situé sous la coupole diaphragmatique, prolonge l'œsophage par l'intermédiaire du *cardia*, qui fait suite au sphincter inférieur de l'œsophage et sert de valve antireflux. Au pôle inférieur, le *sphincter pylorique* ferme l'estomac, et constitue avec l'antré, l'unité fonctionnelle responsable du contrôle du passage des aliments solides dans le duodénum.

La paroi gastrique est constituée d'une muqueuse comprenant un épithélium monostratifié présentant des invaginations (les *cryptes* gastriques au fond desquelles s'ouvrent les glandes tubulaires), de deux couches musculaires lisses, l'une circulaire interne et l'autre longitudinale externe, et d'une enveloppe externe, la séreuse.

Au niveau du *fundus*, les cellules épithéliales sont en majorité des *cellules à mucus*, sécrétant à leur pôle apical du *mucus* et des *bicarbonates*. Ces sécrétions forment une couche protectrice contre l'acidité gastrique. Il existe en effet un gradient de pH entre le côté luminal de la couche de mucus (pH 2-3) et le côté cellulaire (pH 7). Les cellules à mucus recouvrent la totalité de l'épithélium superficiel. Au niveau des glandes fundiques, les *cellules pariétales* (également appelées cellules acides ou bordantes) s'intercalent entre les cellules à mucus. Elles sont responsables de la *sécrétion acide gastrique*, et représentent environ 10% des cellules fundiques. Les cellules pariétales sécrètent également une glycoprotéine, le *facteur intrinsèque* (FI) indispensable à l'absorption de la vitamine B12. La morphologie des cellules pariétales est différente en période de repos sécrétoire et après stimulation. Au repos, le cytoplasme est rempli de tubulovésicules, et le pôle apical est pauvre en microvillosités. En période de sécrétion acide, le cytoplasme est pratiquement vide de tubulovésicules, qui ont migré vers le pôle apical de la cellule pour former des canalicules sécrétoires (Fig. 8.5). Enfin, les *cellules principales* se trouvent au fond des glandes et sécrètent, à la manière des cellules zymogènes des glandes salivaires et pancréatiques, les *enzymes* nécessaires à la digestion des protéines (pepsine) et des lipides (lipase gastrique). Il existe également des *cellules endocrines peu nombreuses*, qui sécrètent au niveau du fundus

essentiellement la *somatostatine*. Dans la lamina propria de la muqueuse fundique se trouvent les cellules ECL (*Entero Chromaffin-Like*), qui synthétisent et sécrètent l'histamine.

La *muqueuse antrale* est caractérisée par l'absence de cellules pariétales et principales. Les cellules à mucus forment un revêtement continu, interrompu par les cellules endocrines qui sont beaucoup plus nombreuses que dans le fundus. On y trouve 2 types de cellules endocrines: les *cellules G* sécrétant la *gastrine*, et les *cellules D* sécrétant la *somatostatine*.

Suc gastrique

Le suc gastrique est un liquide incolore, filant, du fait de la présence de mucus en grande quantité. Son débit (en moyenne 1 l à 1,5 l par jour) est rythmé par les repas, et dépend principalement de la sécrétion acide des cellules pariétales.

Eau et électrolytes

Ion H^+

Les cellules pariétales génèrent un gradient de concentration en ions H^+ considérable entre le secteur plasmatique ($0,05 \mu M$) et la lumière gastrique (150 mM). La concentration en ions H^+ de cette sécrétion est constante ($150\text{-}160 \text{ mM}$), mais le débit est très variable. Cette sécrétion nécessite une dépense énergétique importante, assurée par l'important équipement mitochondrial de la cellule pariétale. Les structures tubulovésiculaires cytoplasmiques contiennent la *pompe $H^+-K^+ATPase$* gastrique. La migration de ces tubulovésicules du cytosol vers la membrane cellulaire et leur fusion en canalicules sécrétoires permettent au complexe sécrétoire acide, composé de canaux ioniques et de la pompe $H^+-K^+ATPase$ gastrique, de se retrouver au pôle luminal de la membrane plasmique. La sécrétion acide est initiée par l'ouverture d'un canal chloré, sous la dépendance de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique, et par celle d'un canal potassique, aboutissant à un transport électroneutre de KCl vers la lumière gastrique. La présence de K^+ dans les canalicules sécrétoires gastriques va activer l'ATPase, qui fait rentrer le K^+ dans la cellule en échange de la sortie de H^+ . Le K^+ est recyclé et le système produit donc du HCl (Fig. 8.6). Chaque cycle catalytique réalise la sortie d'un ion H^+ contre un ion K^+ , au prix de l'hydrolyse d'une molécule d'ATP. L'arrêt de la sécrétion acide gastrique est déterminé par le repli dans la cellule des canalicules sécrétoires, entraînant la fermeture des canaux ioniques et l'internalisation de la pompe $H^+-K^+ATPase$.

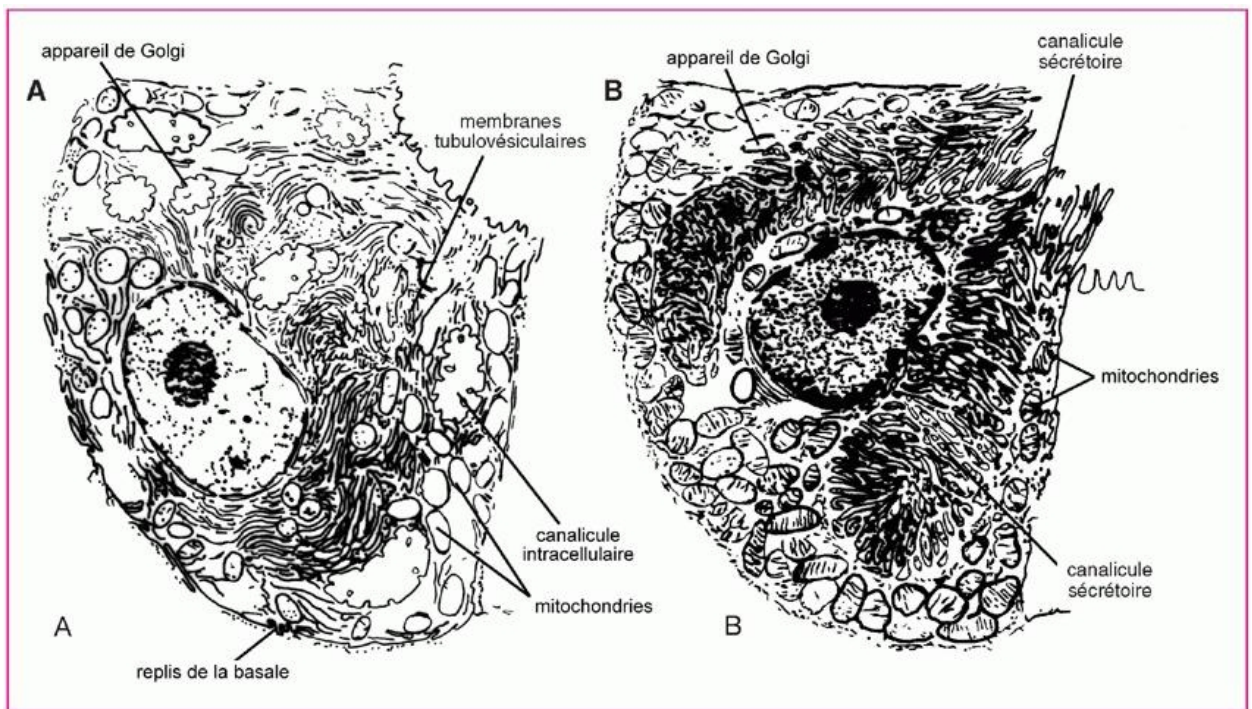


Figure 8.5 Cellule pariétale gastrique au repos (A) et en période de sécrétion (B). Les membranes tubulovésiculaires fusionnent pour former les canalicules sécrétoires. D'après Ito S. Functional gastric morphology. In Johnson LR, ed. Physiology of the gastro-intestinal tract. 2^e édition, New York, Raven Press 1987: 817-851.

Les mécanismes permettant la traversée de la couche de mucus par le HCl restent mal compris: la pression hydrostatique créée dans les cryptes lors de la sécrétion acide pourrait jouer un rôle.

Ions chlores

Le Cl^- est le principal anion de la sécrétion gastrique, sa concentration augmente avec le débit jusqu'à une valeur de 165 mM. Les ions Cl^- sont sécrétés par deux systèmes différents. Le flux «acidique» décrit plus haut est passif et ne concerne que les cellules pariétales. Il existe également un flux «non acide» de Cl^- , sécrété par les cellules non pariétales. Cette sécrétion de chlore dépend d'une entrée électroneutre de NaCl au pôle basal de la cellule, lié au gradient électrochimique du Na^+ . Le Na^+ ressort au pôle basal sous l'action de la pompe Na^+-K^+ ATPase, alors que la sortie du Cl^- a lieu au pôle apical selon un gradient électrochimique (Fig. 8.7).

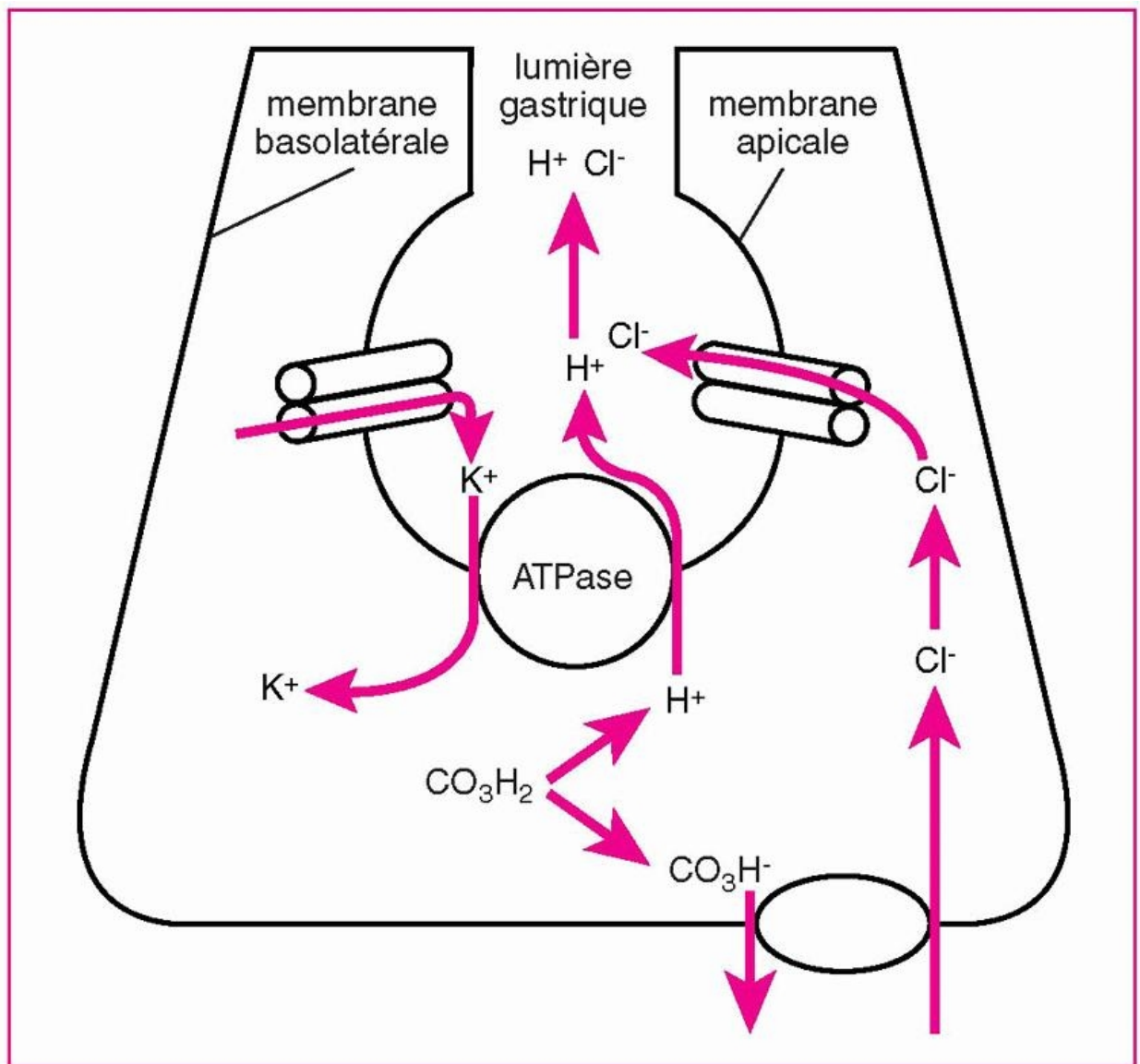


Figure 8.6 Sécrétion acide gastrique: représentation des mouvements ioniques dans la cellule pariétale.

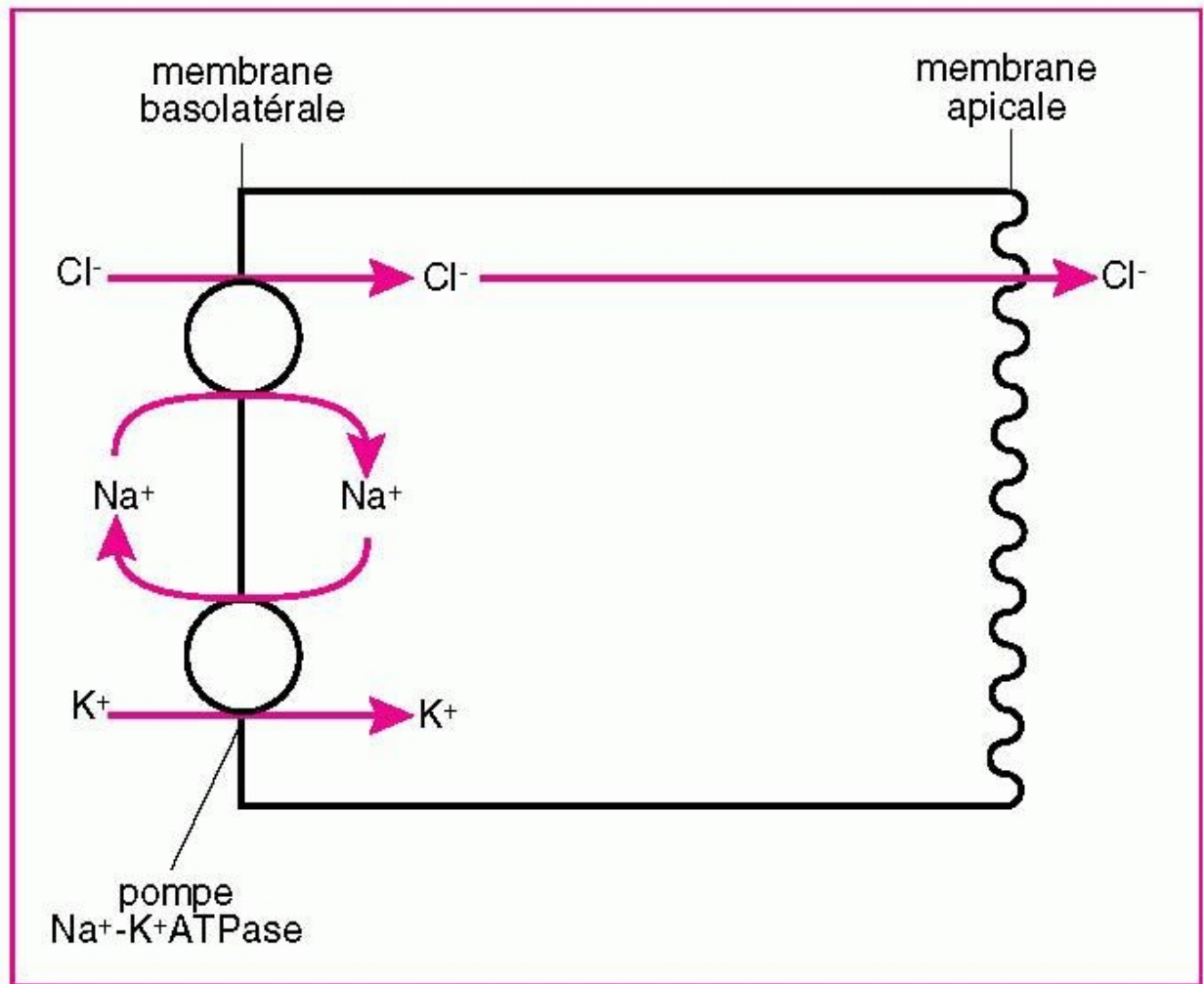


Figure 8.7 Flux non acide du chlore, au niveau des cellules non pariétales de la muqueuse gastrique.

Sodium

Le Na^+ est sécrété par les cellules non pariétales. Son débit est constant; ceci explique que sa concentration diminue lorsque le débit de sécrétion des cellules pariétales augmente.

Potassium

Le K^+ est sécrété par l'ensemble des cellules gastriques, soit par voie intercellulaire, soit par voie transcellulaire par le symport K^+/Cl^- . La majeure partie est recyclée dans la cellule pariétale par la pompe H^+-K^+ ATPase.

Bicarbonates

Les ions bicarbonates sont sécrétés par diffusion passive et transport actif. Quantitativement, la sécrétion luminale de bicarbonates représente seulement 5% de la sécrétion d'ions H^+ ; la majorité reste confinée dans la couche de mucus et participe à la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité. Les prostaglandines, substances à activité paracrine et autocrine synthétisées à partir de l'acide arachidonique par la plupart des cellules, stimulent la sécrétion

des bicarbonates et participent ainsi à la cytoprotection de la muqueuse gastrique.

Eau

Les mouvements d'eau sont *passifs* et suivent les mouvements ioniques: il existe en effet une relation linéaire entre le débit de sécrétion des solutés et le débit d'eau.

Substances organiques

Mucus

Le mucus est sécrété par les cellules à mucus; il forme un film continu adhérent à la surface de l'épithélium. Le mucus est constitué de *glycoprotéines très hydrophiles*, qui retiennent ainsi les bicarbonates sécrétés par la muqueuse gastrique (voir mucus salivaire). La structure moléculaire de ces glycoprotéines protège la chaîne protéique de l'action de la pepsine. Le mucus permet une protection physique et chimique de l'épithélium contre l'acidité et les enzymes du suc gastrique. Comme pour les bicarbonates, la sécrétion de mucus est stimulée par les prostaglandines.

Les cellules à mucus sécrètent également les peptides en feuille de trèfle (*trefoil peptides*). Ces peptides sont caractérisés par la présence de 3 ponts disulfures; ils sont sécrétés dans la lumière gastrique et participent aux mécanismes de réparation de la muqueuse.

Facteur intrinsèque (FI)

Le FI est une glycoprotéine d'environ 50 kDa de masse moléculaire, sécrétée par les *cellules pariétales*. À pH neutre (estomac en période postprandiale ou duodénum), le *FI se lie à la cobalamine* (vitamine B12). Ce complexe ainsi formé est conduit sans modification physicochimique jusque dans l'iléon. À ce niveau, il se fixe sur un récepteur spécifique du complexe cobalamine-FI et peut alors être internalisé dans l'entérocyte. Il est ensuite dissocié dans la cellule.

Les atrophies fundiques ou les gastrectomies peuvent ainsi entraîner une carence en vitamine B12 par absence de production de FI.

Pepsinogène

Le pepsinogène est sécrété par les *cellules principales*: il s'agit d'une protéine composée d'une longue chaîne d'acides aminés. Cette molécule est inactive du fait de sa configuration repliée qui masque le site actif. En présence de l'acidité gastrique, il se produit une hydrolyse qui coupe en plusieurs fragments la molécule au niveau de son extrémité N-terminale. La *pepsine active*, dont le site catalytique devient alors accessible aux substrats protéiques, est ainsi produite. L'activité endopeptidasique de la pepsine s'exerce au voisinage des *acides aminés aromatiques* (phénylalanine, tyrosine, tryptophane) des chaînes peptidiques.

Cette hydrolyse protéique libère des polypeptides de masse moléculaire encore élevée, les *peptones*, qui seront soumises secondairement à l'action

des protéases pancréatiques.

Lipase gastrique

Les *cellules principales* sécrètent une lipase qui hydrolyse les triglycérides en acides gras, mono- et diglycérides. La capacité enzymatique de la lipase gastrique est bien inférieure à celle de la lipase pancréatique. Son intérêt réside dans le fait qu'elle est *active en milieu acide*: l'hydrolyse des lipides peut donc débuter dans l'estomac. Par ailleurs, la lipase gastrique est présente dès la naissance, alors que la lipase pancréatique n'existe encore pas, et permet donc une bonne digestion du lait maternel dès les premiers jours de vie.

Contrôle de la sécrétion acide

Les trois principaux agents stimulant la sécrétion acide sont l'*histamine*, la *gastrine* et l'*acétylcholine*. L'histamine joue un rôle central dans la stimulation de la sécrétion acide. Elle est produite au voisinage des cellules pariétales par les *cellules ECL* (Entero-Chromaffin Like, ou histaminocytes), et agit par voie *paracrine*. La gastrine est produite par les *cellules G*, et agit par voie *endocrine*, directement sur la cellule pariétale et indirectement en stimulant la libération d'histamine. L'acétylcholine est libérée par stimulation du nerf vague. Elle agit directement sur les cellules pariétales, et indirectement en stimulant la libération d'histamine.

Au pôle basal de la cellule pariétale se trouvent des récepteurs spécifiques pour ces trois substances. Les récepteurs de la gastrine et de l'acétylcholine (muscariniques) sont couplés à la phospholipase C (PLC) membranaire par une protéine G. La PLC activée catalyse la transformation des phospholipides membranaires en diacylglycérols et inositol triphosphates (IP₃). L'augmentation cytosolique d'IP₃ entraîne la libération du Ca²⁺ contenu dans le réticulum endoplasmique. Les récepteurs à histamine (H₂) sont couplés à l'adénylyl cyclase (AC) par un second type de protéine G. L'activation de l'adénylyl cyclase stimule la conversion de l'ATP en AMP cyclique. L'augmentation de la concentration cytosolique en AMP cyclique et en Ca²⁺ provoque la fusion des membranes tubulovésiculaires en canalicule sécrétoire et l'activation des canaux chlorés et potassiques et de la pompe H⁺-K⁺ ATPase (Fig. 8.8).

La nécessité de *l'action synergique des trois médiateurs* pour obtenir une *sécrétion acide optimale* est démontrée par l'efficacité des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine pour bloquer la sécrétion acide gastrique.

Les *facteurs inhibiteurs* de la sécrétion acide sont nombreux mais moins bien connus. La *somatostatine* par voie paracrine, les *prostaglandines* également par voie paracrine, et la *sécrétine* par voie endocrine sont les principaux inhibiteurs de la sécrétion acide, par action directe sur la cellule pariétale ou par inhibition de la sécrétion de gastrine.

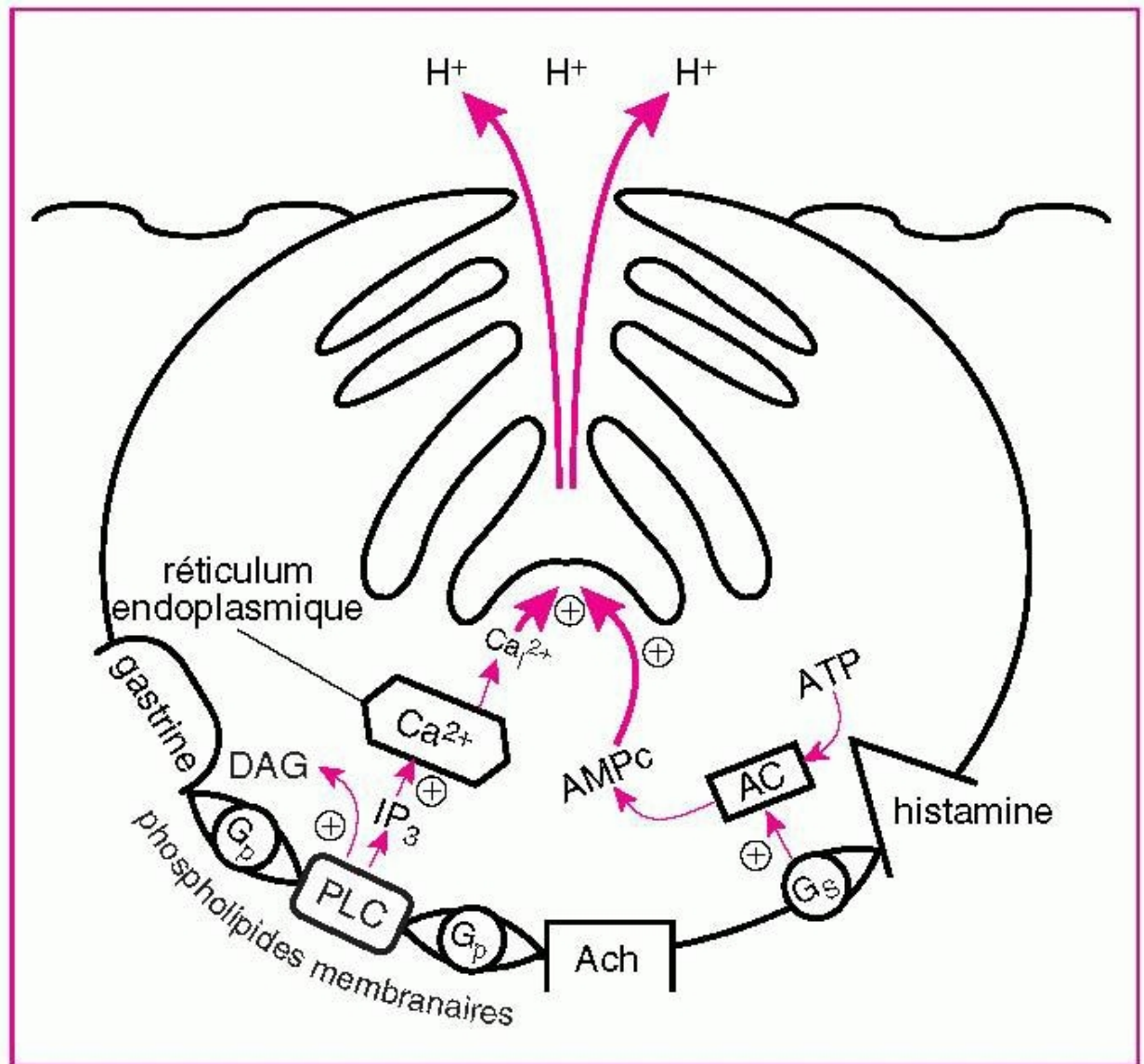


Figure 8.8 Mode d'action des agents sécrétagogues sur la cellule pariétale gastrique (récepteurs et messagers intracellulaires).

D'un point de vue thérapeutique, l'inhibition de la sécrétion acide gastrique permet la cicatrisation des ulcères gastriques ou duodénaux. Les médicaments les plus puissants sont les inhibiteurs spécifiques de la pompe H^+-K^+ ATPase (oméprazole, lansoprazole), qui permettent une inhibition complète de la sécrétion acide. Les antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine (anti- H_2 : cimétidine, ranitidine) permettent de diminuer cette sécrétion de 60 à 70%, alors que les prostaglandines sont surtout utilisées pour leur effet stimulant de la sécrétion de mucus et de bicarbonates comme traitement préventif chez les patients âgés sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

En période interdigestive, le débit acide basal est très faible, l'essentiel du débit sécrétoire gastrique étant assuré par les cellules à mucus. La prise alimentaire stimule brutalement la sécrétion acide, qui se maintient ensuite en plateau durant 1 à 2 heures avant de retourner au débit basal.

Cette stimulation s'effectue en trois phases: céphalique, gastrique et intestinale.

La *phase céphalique* est déclenchée par la pensée, la vue, l'odeur et le goût des aliments. La stimulation du vague par le cortex augmente la sécrétion acide par action directe sur la cellule pariétale, par stimulation des cellules à histamine, et par stimulation de la sécrétion de gastrine (par l'intermédiaire de neurones du système nerveux entérique produisant le gastrin-releasing peptide, GRP) (Fig. 8.9).

La *phase gastrique* détermine la sécrétion acide maximale en plateau. Le principal médiateur de la phase gastrique est la gastrine, sécrétée par les cellules G en réponse à la distension gastrique et à la présence des nutriments (surtout les peptones). De plus, la présence des aliments dans l'estomac tamponne l'acidité produite, entretenant ainsi la sécrétion de gastrine. La sécrétion acide est alors à son maximum.

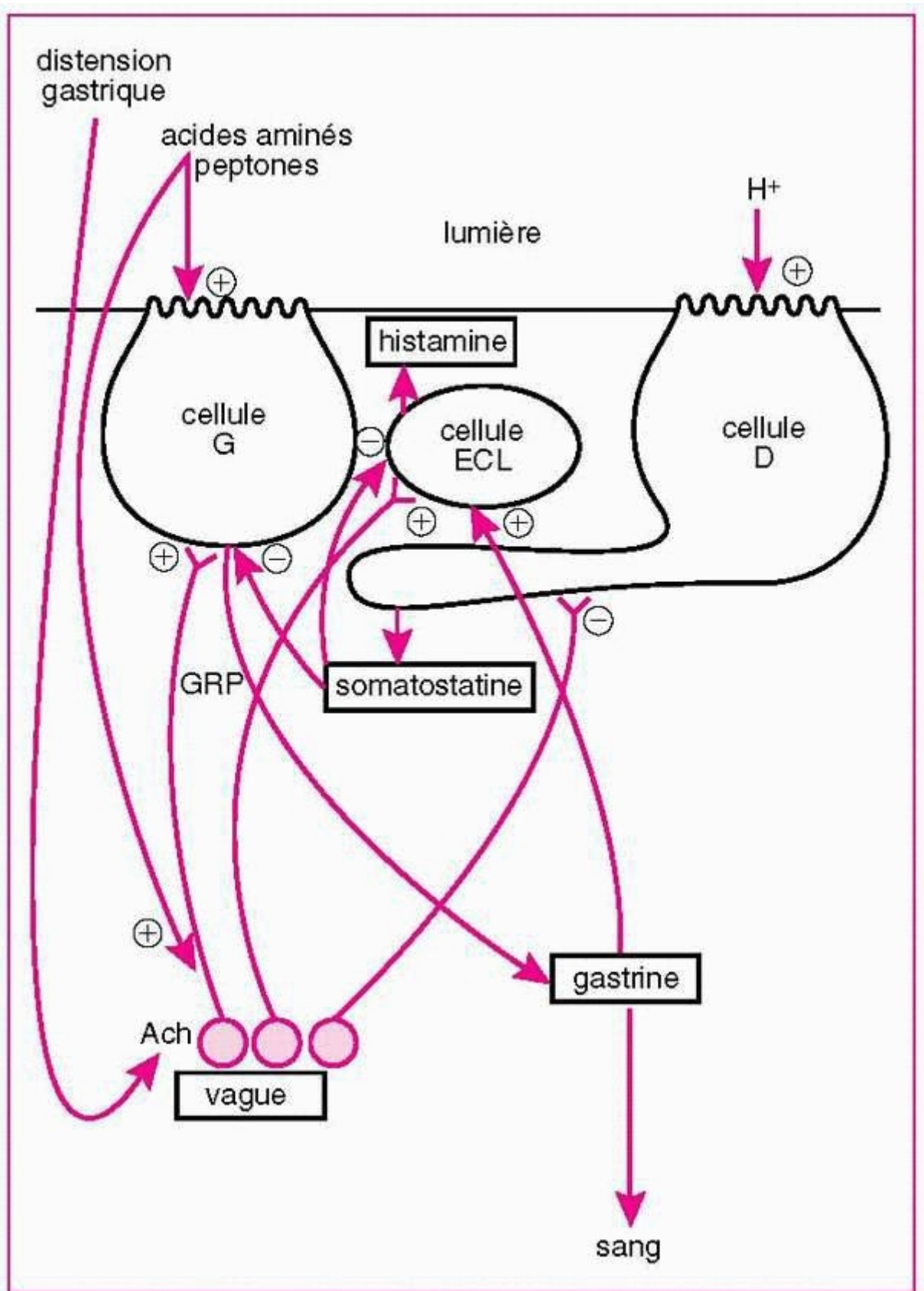


Figure 8.9 Contrôle de la sécrétion acide gastrique = interaction entre les cellules endocrines et l'innervation autonome (voir texte).

L'acidification progressive du chyme gastrique va stimuler les cellules D, qui vont

libérer en réponse la somatostatine, soit au contact des cellules pariétales, soit au contact des cellules G et des cellules ECL. La résultante de ces effets est une diminution de la sécrétion de gastrine et du débit acide (Fig. 8.9).

Enfin, la *phase intestinale complète l'inhibition de la sécrétion acide*. La vidange gastrique provoque l'arrivée dans la partie proximale de l'intestin grêle d'un chyme hyperosmolaire, acide et riche en lipides. La présence de lipides dans l'intestin grêle est le plus puissant inhibiteur de la sécrétion acide gastrique. Cette inhibition est transmise par voie endocrine.

La nature exacte du médiateur de cette inhibition reste débattue: la *sécrétine* joue sans doute un rôle important, mais d'autres peptides, comme la *somatostatine* ou le *GIP*, pourraient également inhiber la sécrétion acide gastrique en réponse à l'arrivée de lipides dans l'intestin grêle.

Motricité gastrique

Musculature

Les couches musculaires circulaire et longitudinale de l'estomac font suite à celles de l'œsophage. La couche circulaire est plus épaisse au niveau de l'antré, et forme le sphincter pylorique. La couche longitudinale est plus réduite: une bande recouvre la petite courbure, une autre la grande courbure gastrique, les faces latérales étant dépourvues de fibres musculaires longitudinales. Enfin, il existe au niveau de l'estomac proximal une troisième couche musculaire, la couche oblique profonde. Cette couche se déploie en éventail et recouvre les deux faces latérales de l'estomac.

Phénomènes électromécaniques

À l'inverse de l'œsophage, les cellules musculaires gastriques sont unies par des *jonctions lâches* (gap junctions) permettant la transmission électrique, faisant du muscle gastrique un *syncytium fonctionnel*. Les cellules musculaires possèdent des propriétés différentes selon les régions de l'estomac, rendant compte d'une activité motrice organisée (Fig. 8.10). Il existe une différence entre les potentiels de repos des cellules de l'estomac proximal (-48 mV) et de celles de l'estomac distal (-70 mV). Les *ondes lentes de dépolarisation* existent dans tout l'estomac, sauf dans la partie proximale du fundus. La fréquence de ces ondes lentes est d'environ 3 cycles/min; elle est déterminée par une zone entraîneuse (pacemaker) située au niveau de la grande courbure, à peu près au tiers supérieur du corps gastrique. La survenue de potentiels d'action sur ces ondes lentes déclenche la contraction musculaire. Ainsi, l'existence dans l'estomac proximal d'un potentiel de repos moins négatif et d'une fréquence d'ondes lentes plus élevée que dans l'estomac distal explique que la dépolarisation (et la contraction mécanique) prenne naissance dans la partie proximale de l'estomac et se propage ensuite vers l'antré et le pylore. De plus, la propagation électrique est plus rapide dans le sens circulaire que dans le sens longitudinal: il se forme alors des *anneaux contractiles* qui progressent le long de l'estomac jusqu'au pylore.

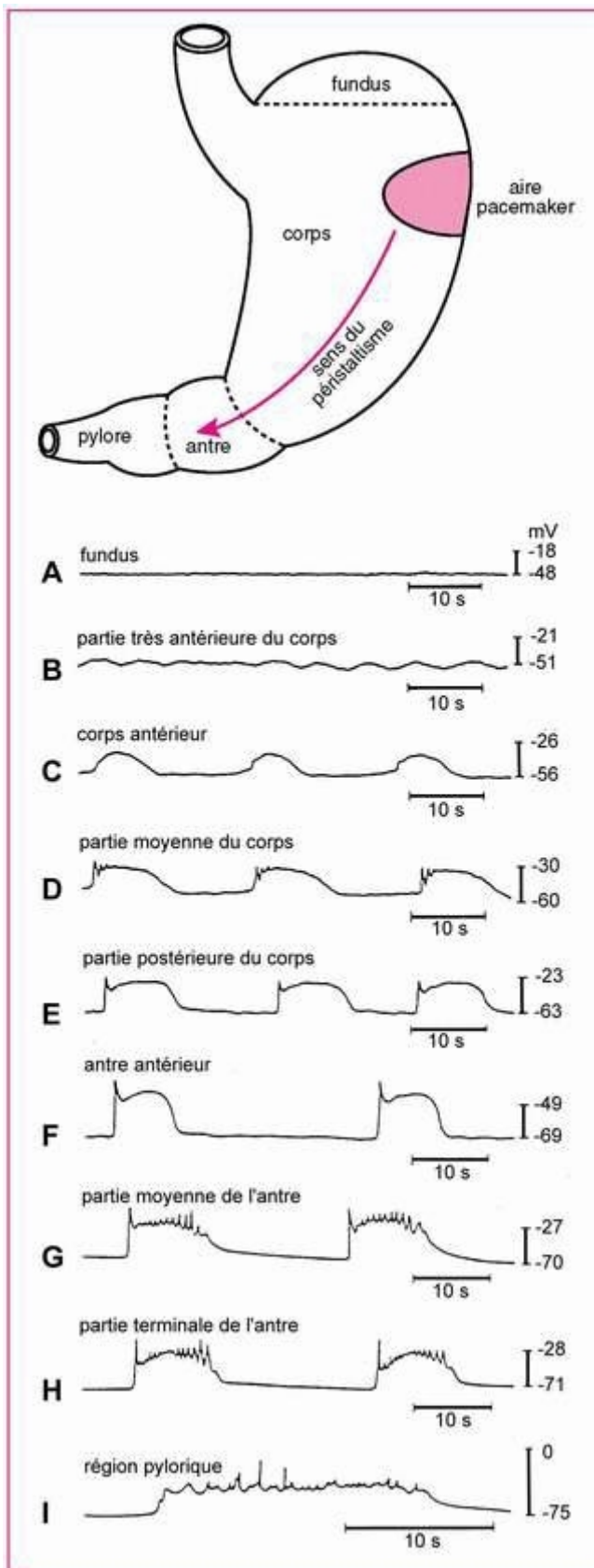


Figure 8.10 Activité électrique myogène dans les différentes régions de l'estomac, et situation du pacemaker gastrique. D'après P. Meunier, Y. Minaire, R. Lambert. *La Digestion*. 2^e édition, Paris, Simep 1988 ; 152.

Remplissage et vidange gastrique

Le fundus et la partie haute du corps gastrique sont caractérisés par leur capacité de *relaxation réceptrice* lors de l'arrivée des aliments. Cette relaxation est secondaire à un *réflexe vagal*, par l'intermédiaire des neurones non adrénergiques et non cholinergiques du système nerveux entérique. Le médiateur responsable de cette relaxation est principalement le monoxyde d'azote. La diminution progressive de cette relaxation à la fin du repas assure le remplissage de l'estomac distal.

Le *péristaltisme* est l'activité caractéristique de la *partie inférieure du corps gastrique et de l'antré*. La fréquence des ondes péristaltiques est déterminée par le pacemaker gastrique; leur force et leur vitesse augmentent en direction du pylore. La *coordination antro-pyloro-duodénale* commande la vidange gastrique: l'arrivée d'une onde péristaltique dans l'antré pousse une partie du contenu gastrique; l'ouverture du pylore et la relaxation duodénale permettent l'évacuation des liquides. Lorsque l'onde propulsive arrive dans l'antré terminal, le pylore se ferme et le duodénum se contracte, provoquant la rétropulsion du chyme dans la cavité gastrique et le broyage des particules alimentaires solides. Ainsi, les solides sont évacués hors de l'estomac après avoir été réduits en particules de l'ordre de 1 mm de diamètre en suspension dans le liquide gastrique.

La vidange gastrique est donc un *phénomène biphasique*. Les liquides sont rapidement éliminés de l'estomac, le temps de 1/2 vidange étant de 30 à 45 minutes. Pour les solides, la vidange initiale est lente, jusqu'à ce que les particules atteignent la taille critique de 1 mm; la vitesse d'évacuation est ensuite identique à celle des liquides (Fig. 8.11).

Contrôle de la motricité gastrique

L'*activité électrique myogène* est l'élément fondamental du contrôle de la motricité gastrique. Cependant, le système nerveux autonome, les sécrétions hormonales et le système nerveux central peuvent moduler cette activité électrique en modifiant la fréquence et l'amplitude des potentiels d'action.

Le *volume* et la *nature physique* des aliments (liquides ou solides) modifient l'activité motrice gastrique par l'intermédiaire de mécanorécepteurs, qui sont les points de départ de boucles réflexes véhiculées par les plexus nerveux intrinsèques ou par les nerfs vagues. La distension fundique (par l'arrivée d'aliments) provoque l'inhibition du péristaltisme de l'antré distal: ce réflexe fundo-antral explique que la vidange gastrique débute avec un léger retard par rapport au début du repas. L'importance de ce contrôle nerveux est démontrée en pathologie: la destruction progressive des neurones du système nerveux autonome chez les diabétiques induit une gastroparésie parfois sévère. De même, la vagotomie diminue l'activité motrice antrale et entraîne un ralentissement de la vidange gastrique.

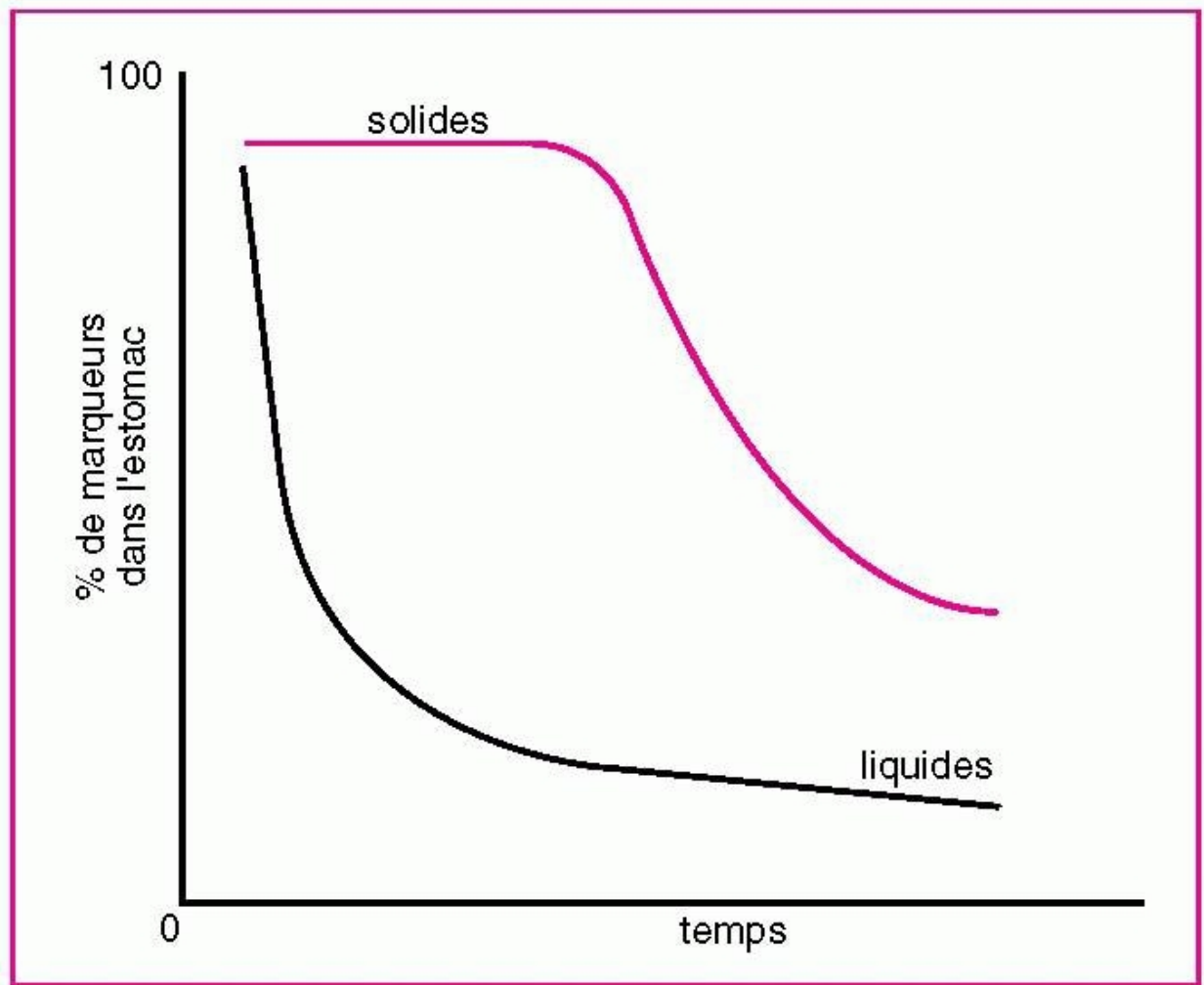


Figure 8.11 Cinétique de la vidange gastrique des liquides et des solides.

La *composition chimique* des aliments modifie la motricité gastrique, en stimulant les terminaisons chémosensibles des fibres afférentes du vague et les cellules endocrines situées dans l'intestin grêle. La libération de cholécystokinine (CCK) est augmentée par la présence de lipides et d'acides aminés dans le duodénum. La CCK ralentit physiologiquement la vidange gastrique: son action se fait par voie endocrine, et également par voie paracrine, en modulant les voies réflexes vagovagales contrôlant la motricité gastrique.

La neurotensine, hormone produite par les cellules endocrines en réponse à l'arrivée de lipides dans l'iléon, pourraient exercer un effet inhibiteur sur la vidange gastrique, de la même façon que la CCK. La gastrine et la sécrétine ralentissent également la vidange gastrique des solides.

La *douleur, le stress et les émotions* ralentissent la vidange gastrique par un mécanisme central, dont les efférences sont véhiculées par le nerf vague. Des voies sympathiques adrénérergiques entraînent aussi une inhibition de la motricité antrale.

[Retour au début](#)

SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE EXOCRINE

Le pancréas est l'organe qui sécrète la plus grande quantité d'enzymes par rapport à sa masse: ces enzymes sont indispensables à la digestion des aliments, qu'elles préparent pour permettre leur absorption optimale par l'épithélium de l'intestin grêle.

Morphologie fonctionnelle

Le tissu pancréatique est composé de glandes exocrines et de cellules endocrines. Le *pancréas exocrine* représente 90% de la masse parenchymateuse: comme les glandes salivaires, il est séparé en lobules et acinus drainés par des canaux. Les cellules composant les acinus sont des *cellules zymogènes*, responsables essentiellement de la *sécrétion des enzymes pancréatiques*; il n'y a pas de cellules à mucus. Les canaux sont bordés de *cellules canalaire*s, responsables de la majeure partie de la *sécrétion hydro-électrolytique* du pancréas. Le canal excréteur principal est le canal de Wirsung, qui se jette dans le duodénum par l'ampoule de Vater, accompagné de la voie biliaire principale. Cette zone commune aux voies biliaire et pancréatique est commandée par un sphincter lisse unique, le sphincter d'Oddi.

Le *pancréas endocrine* est dispersé en amas cellulaires au sein du parenchyme: les îlots de Langerhans. Les cellules endocrines pancréatiques sécrètent l'insuline, le glucagon, ainsi que plusieurs hormones digestives.

Suc pancréatique

Le suc pancréatique peut être recueilli pur par cathétérisme rétrograde endoscopique du canal de Wirsung, ou mélangé aux sécrétions duodénales et biliaires par tubage duodéal. C'est un liquide incolore, non visqueux, dont le pH est neutre ou légèrement alcalin (pH entre 7 et 8,4 selon le débit de sécrétion). Le débit de sécrétion est hautement variable selon le nycthémère, la sécrétion étant maximale en période postprandiale et très réduite en période interdigestive: la sécrétion pancréatique est estimée entre 1,5 et 2,5 litres par jour.

Sécrétion hydro-électrolytique

La sécrétion d'eau et d'ions est assurée par les cellules acineuses et surtout par les *cellules canalaire*s. Les concentrations en Na^+ et K^+ sont *indépendantes du débit sécrétoire*: elles sont voisines de celles du plasma dont elles suivent les variations. La concentration en Ca^{2+} est de l'ordre de 1,7 mM, et varie en sens inverse du débit sécrétoire.

La sécrétion des anions varie en fonction du débit, leur somme restant toutefois constante. La sécrétion des *bicarbonates* *augmente avec le débit* jusqu'à un maximum de 170 mM, soit bien au-delà de la concentration plasmatique: il s'agit donc d'une *sécrétion active* contre un gradient de concentration, qui a lieu au pôle apical de la cellule canalaire. La sécrétion de Cl^- varie en sens inverse de celle des bicarbonates (Fig. 8.12), témoignant de l'existence d'une réabsorption de Cl^- couplée à la sécrétion de bicarbonates au niveau de l'épithélium canalaire.

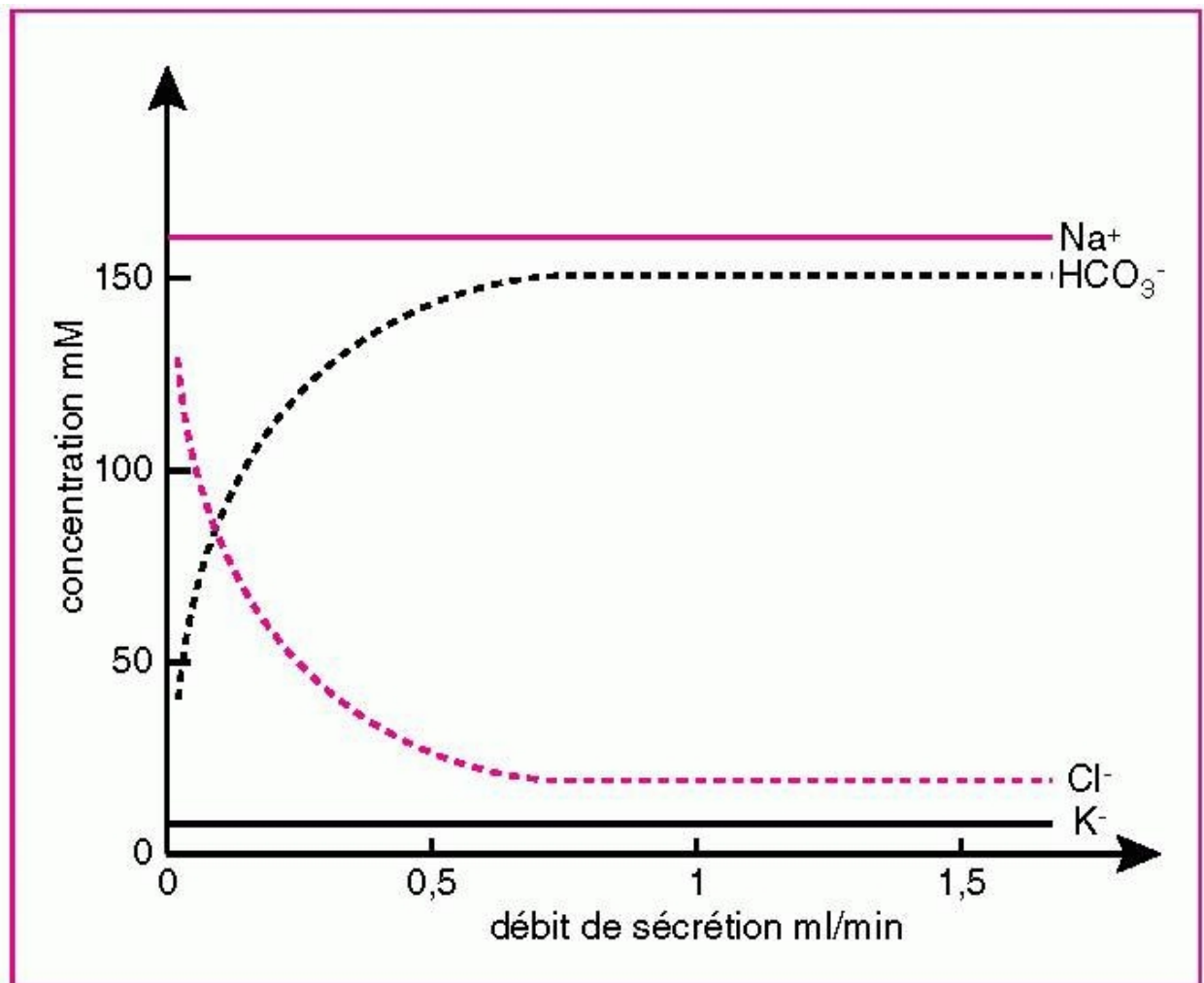


Figure 8.12 Variation des concentrations électrolytiques du suc pancréatique en fonction du débit sécrétoire.

Enzymes pancréatiques

Le pancréas est l'organe du corps humain qui produit *le plus de protéines par gramme de tissu*: 6 à 20 g sont sécrétés par jour. Ces protéines jouent un rôle fondamental dans la digestion des aliments.

La majorité de ces enzymes protéiques est produite dans le pancréas sous *forme inactive*. Ce sont les zymogènes, qui sont secondairement activés dans le duodénum sous l'influence d'une enzyme fixée à la bordure en brosse entérocytaire, l'entérokinase.

En fait, l'entérokinase active sélectivement le *trypsinogène en trypsine*. C'est ensuite *la trypsine qui va activer* nombre d'enzymes pancréatiques: le chymotrypsinogène en chymotrypsine, la procolipase en colipase, la prophospholipase A2 en phospholipase A2, etc. (Fig. 8.13).

Ce système d'activation des zymogènes par la trypsine, elle-même activée par l'entérokinase duodénale, associé à l'existence d'un peptide inhibiteur de la trypsine dans le suc pancréatique, forme un mécanisme adapté empêchant la production d'enzymes actives au sein de la glande pancréatique.

Dans une rare forme de pancréatite héréditaire, il a été identifié des mutations du gène codant pour le trypsinogène. Le zymogène anormal résultant de ces mutations rend la trypsine activée moins susceptible à la dégradation protéolytique, qui permet normalement de contrôler l'activation des protéases dans le parenchyme pancréatique.

L'activation des zymogènes entraîne une modification conformationnelle de la protéine aboutissant à la formation de sites de liaison pour les substrats.

Protéases

La *trypsine* est la plus abondante, représentant 20% des protéines pancréatiques. Elle est donc activée à partir du trypsinogène par l'entérokinase, et détermine l'activation des autres zymogènes pancréatiques. Il s'agit d'une *endopeptidase* (elle agit au milieu des chaînes peptidiques) de 23 kDa, qui possède le site catalytique Ser/His/Asp et reconnaît comme substrats spécifiques les acides aminés hydrophiliques. Il existe de nombreuses autres endopeptidases activées par la trypsine, et possédant le même site catalytique. On retiendra essentiellement la *chymotrypsine*, qui agit spécifiquement sur les acides aminés aromatiques (Tyr, Trp, Phe) et l'*élastase*, qui agit sur les protéines du tissu conjonctif (Ala).

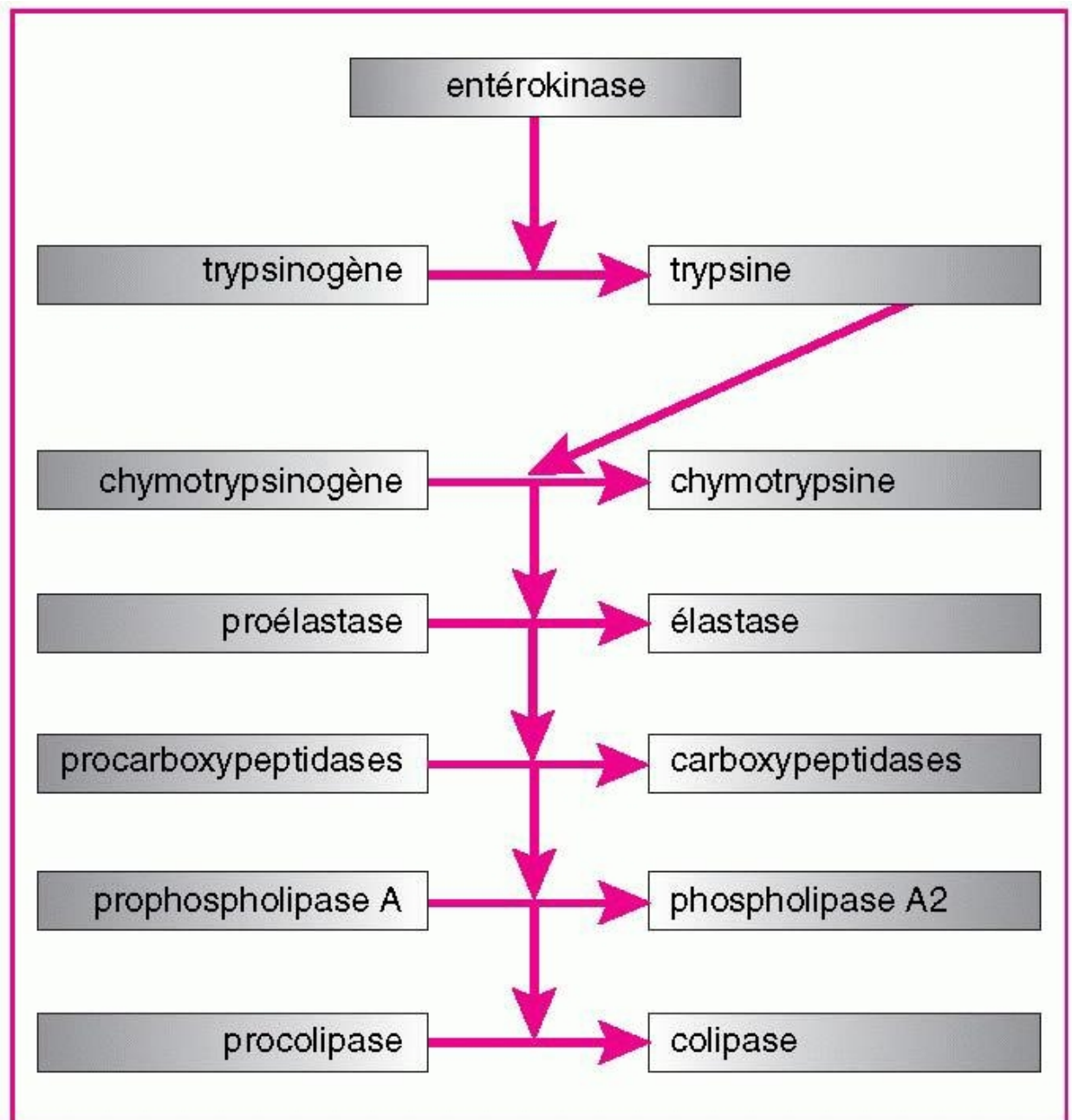


Figure 8.13 Activation des zymogènes pancréatiques par l'entérokinase duodénale et la trypsine pancréatique.

Les *carboxypeptidases* (A et B) sont des *exo-peptidases* qui agissent sur les acides aminés de l'extrémité carboxyterminale des chaînes peptidiques. Ce sont également des sérine protéases, activées par la trypsine et nécessitant la présence de zinc pour agir (métalloprotéines).

Amylase

L'*amylase* pancréatique participe à la *digestion des sucres*. C'est une protéine de 57 kDa libérée sous forme active, qui représente 5 à 6% des protéines pancréatiques. Comme l'amylase salivaire (voir supra), l'amylase pancréatique agit sur les liaisons alpha 1-4 glucosidiques de l'amidon. Son activité est dépendante de sa liaison aux ions Ca^{2+} et Cl^- .

Lipases

La *triglycéride lipase* hydrolyse les *triglycérides alimentaires*. C'est une protéine de 48 kDa, synthétisée directement sous forme active par le pancréas. Son site catalytique est formé par la triade Ser/His/Asp. La triglycéride lipase agit au niveau des interfaces hydrolipidiques, et notamment sur les micelles et les émulsions fines de triglycérides. De façon surprenante, son action est inhibée par les sels biliaires, à des concentrations rencontrées habituellement dans le duodénum. En fait, l'activité de la lipase est rétablie en présence de sels biliaires grâce à la *colipase*. Cette petite protéine de 10 kDa permet la formation d'une liaison lipase-colipase avec les micelles enrichies en sels biliaires. La colipase est produite par le pancréas sous forme d'une procolipase activée par la trypsine dans le duodénum.

La *carboxyl ester hydrolase* (ou cholestérol hydrolase) est une protéine de 100 kDa, riche en proline (13% des acides aminés), et produite sous forme active par le pancréas. Son site catalytique est probablement constitué par la triade Ser/His/Asp. Cette enzyme hydrolyse de *nombreux substrats estérifiés* (esters de cholestérol, trioléine, vitamines estérifiées). Son action est stimulée par les sels biliaires.

La *phospholipase A2*, produite sous forme d'un zymogène activé par la trypsine, hydrolyse les phospholipides alimentaires en présence de Ca^{2+} .

Nucléases

Ces enzymes, produites sous forme active par le pancréas, dégradent les acides nucléiques (DNase et RNase). Elles ne sont pas spécifiques de la sécrétion pancréatique, et jouent un rôle mineur dans la digestion des aliments.

Contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine

Facteurs stimulants

La stimulation de la sécrétion pancréatique exocrine dépend surtout de facteurs hormonaux.

La *sécrétine*, libérée par les cellules endocrines S des cryptes duodénales, est responsable de la *sécrétion bicarbonatée* par les cellules canalaire. Les cellules S possèdent des villosités apicales qui, en contact avec la lumière duodénale, sont sensibles à la présence d'ions H^+ non tamponnés. La libération de sécrétine survient donc au décours de l'acidification duodénale par le chyme gastrique. La sécrétine agit sur les cellules canalaire pancréatiques par l'intermédiaire de récepteurs à la sécrétine, situés sur la membrane basale. Ce sont des récepteurs possédant 7 domaines transmembranaires. La liaison sécrétine-récepteur induit l'activation de l'adénylyl cyclase intracellulaire par l'intermédiaire d'une protéine G. Il s'ensuit une augmentation de la concentration cytosolique en AMP cyclique, provoquant alors la sécrétion active d'ions bicarbonate et d'eau dans la lumière pancréatique.

La *cholécystokinine* (CCK) est libérée par les cellules I duodénales et jéjunales. Elle favorise la *contraction* et la *vidange* de la *vésicule biliaire*, et *stimule la*

sécrétion enzymatique du pancréas. Les cellules I possèdent également des villosités apicales en contact avec la lumière duodénale. La présence de *lipides et d'acides aminés* dans le duodénum stimule la libération de CCK au pôle basal des cellules I. La CCK agit sur les cellules acineuses du pancréas, par l'intermédiaire de récepteurs membranaires couplés à un deuxième type de protéine G en provoquant l'augmentation de la concentration en Ca^{2+} cytosolique, ce qui stimule l'exocytose des grains de zymogènes dans les canaux pancréatiques.

Sécrétine et CCK ont une action synergique responsable de la stimulation de la sécrétion pancréatique hydro-électrolytique et enzymatique en réponse à la vidange du chyme gastrique dans le duodénum.

La *neurotensine* est libérée par les cellules endocrines iléales en réponse à l'arrivée des lipides non digérés dans l'iléon; elle renforce l'action de la sécrétine et de la CCK sur la sécrétion pancréatique exocrine.

Le *nerf vague* possède également un effet stimulant sur la sécrétion enzymatique du pancréas, de faible importance comparé aux stimulus hormonaux.

Facteurs inhibiteurs

L'administration de *somatostatine* exogène entraîne une diminution de la sécrétion hydrobicarbonatée et enzymatique du pancréas. Sa place exacte dans le contrôle physiologique de la sécrétion pancréatique exocrine reste mal définie.

Mécanismes de contrôle

Au moment du repas, on distingue classiquement 3 phases de réponse sécrétoire pancréatique.

La *phase céphalique* fait intervenir des récepteurs visuels, olfactifs et gustatifs, qui mettent en jeu des réflexes innés et conditionnés transmis par le nerf vague.

La *phase gastrique* met en jeu un réflexe vago-vagal: la distension de l'estomac provoque une augmentation modérée de la sécrétion enzymatique du pancréas.

La *phase duodénale* est quantitativement la plus importante: c'est l'arrivée des aliments dans le duodénum qui déclenche la sécrétion pancréatique exocrine, stimulée par la libération des hormones duodénales, sécrétine et CCK.

Retour au début

PHYSIOLOGIE HÉPATIQUE

Le foie est avant tout un organe métabolique extrêmement complexe: il participe à la mise en réserve et à la distribution des nutriments absorbés par l'intestin; il joue un rôle clé dans la biotransformation et l'élimination des déchets endogènes et des médicaments et toxines exogènes; il contribue également à la régulation du flux sanguin ainsi qu'à la défense immunitaire antibactérienne.

Anatomie

Le foie est la *plus volumineuse glande* du corps humain. Il est situé sous la coupole diaphragmatique droite et son poids moyen chez l'adulte est de 1600 grammes. Anatomiquement, la glande hépatique est divisée en lobes par des septums fibreux. C'est dans ces septums que se divisent les branches de la veine porte, de l'artère hépatique et des nerfs hépatiques, et que se drainent les canaux biliaires. Ces septums fibreux constituent les espaces portes.

Le foie est un organe richement vascularisé, 25% du débit cardiaque étant dévolu au foie. Le flux sanguin arrive au foie par le hile hépatique, provenant aux *2/3 de la veine porte* (sang en provenance du territoire intestinal, riche en nutriments et pauvre en oxygène), et pour le *1/3 restant de l'artère hépatique*. Le sang porte est mélangé au sang artériel à l'entrée des *sinusoïdes*, structures capillaires en étroit contact avec les cellules hépatiques, qui se drainent ensuite vers les veinules hépatiques. La confluence des veinules hépatiques forment les *3 veines sus-hépatiques*, qui se jettent dans la veine cave inférieure juste avant son abouchement dans l'oreillette droite.

Les *voies biliaires* drainent la sécrétion biliaire hépatique vers le duodénum. Les ductules biliaires naissent au niveau des petits espaces portes, et fusionnent progressivement pour former les voies biliaires droite et gauche. La confluence de ces deux voies dans le hile hépatique forme la voie biliaire principale. La vésicule biliaire, située sous le foie, est drainée par le canal cystique, qui se jette dans la voie biliaire principale pour donner le canal cholédoque. Celui-ci s'abouche dans le duodénum avec le canal pancréatique de Wirsung par l'ampoule de Vater.

L'*innervation hépatique* provient uniquement du système nerveux autonome: les fibres sympathiques proviennent de la moelle thoracique et font relais dans le ganglion coélique. Les fibres parasympathiques proviennent de l'hypothalamus ventromédian et sont véhiculées par les nerfs vagues. Les fibres sympathiques et parasympathiques sont interconnectées avant leur pénétration dans le foie au niveau de deux plexus: un plexus antérieur situé autour de l'artère hépatique, et un plexus postérieur situé entre la veine porte et la voie biliaire principale.



Figure 8.14 Représentation schématique de l'acinus de Rappaport. VH: veinule hépatique; K: cellule de Kupffer; Ito: cellule de Ito; CB: canalicule biliaire; CE: cellule endothéliale; S: sinusioïde; ED: espace de Disse; AH: branche artère hépatique; VP: branche veine porte; DB: ductule biliaire. D'après Motta P. *The liver: an atlas of scanning electron microscopy*. Tokyo, Igaku-Shoin 1978.

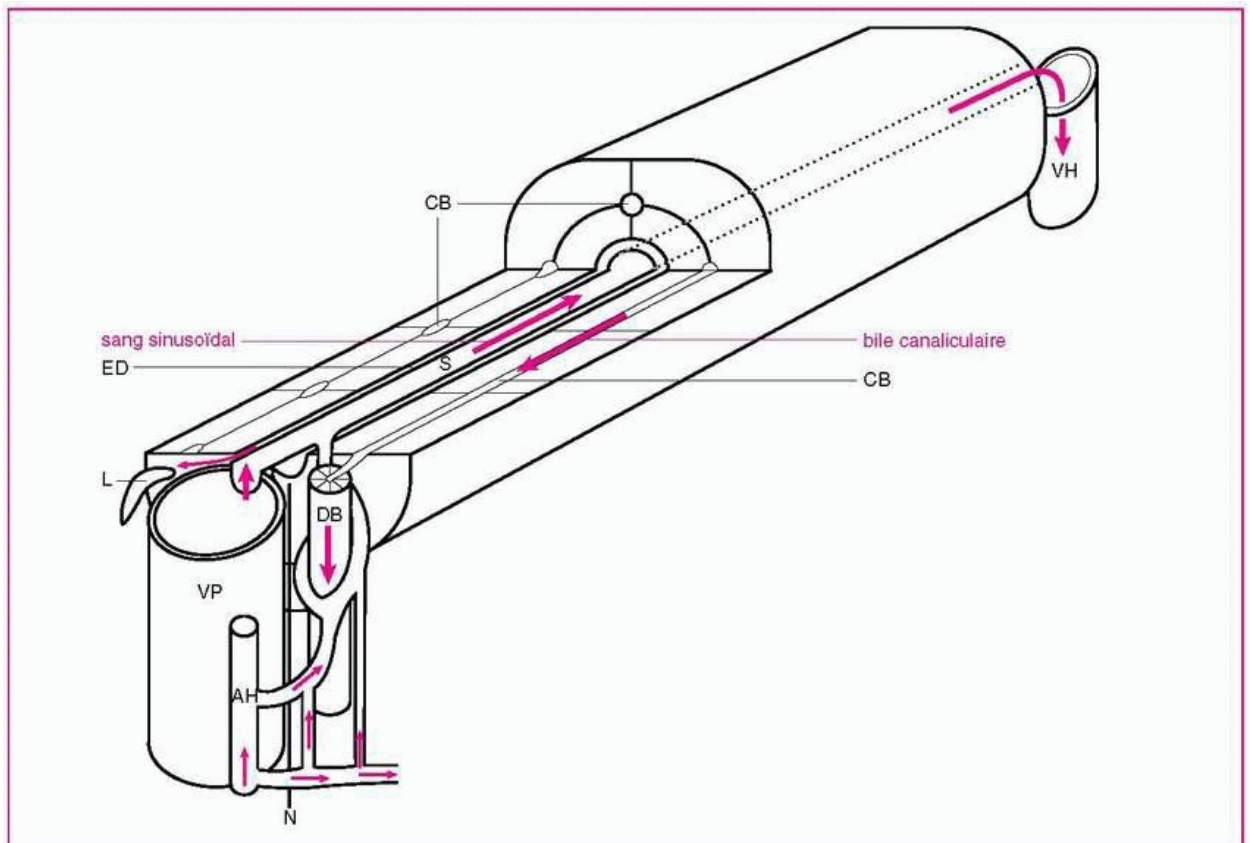


Figure 8.15 Représentation schématique de l'unité fonctionnelle sinusoidale hépatique. CB: canalicule biliaire; ED: espace de Disse; S: sinusoides; DB: ductule biliaire; VP: veine porte; AH: artère hépatique; L: filet lymphatique; N: filet nerveux; VH: veinule hépatique. D'après Mc Cuskey RS. *Functional morphology of the liver with emphasis on microvasculature*. In Tavolani N, Berk PD, eds. *Hepatic transport and bile secretion*. New York, Raven Press 1993: 1-10.

Morphologie fonctionnelle

Classiquement, l'unité fonctionnelle hépatique est représentée par l'acinus de Rappaport (Fig. 8.14), défini comme l'ensemble des sinusoides naissant de l'axe d'une veinule porte et se drainant dans une veinule hépatique.

En fait, l'unité fonctionnelle hépatique est mieux représentée par un sinusoides entouré d'un cylindre de cellules hépatiques, formant ainsi une structure primaire capable de réaliser toutes les fonctions de la glande hépatique (Fig. 8.15).

L'ensemble des hépatocytes (ou cellules parenchymateuses hépatiques, représentant 65% des cellules hépatiques) bordant un sinusoides depuis la terminaison d'une veinule porte jusqu'à l'origine d'une veinule hépatique, constitue une travée hépatocytaire: ce sont 15 à 25 hépatocytes possédant des capacités métaboliques différentes selon leur position le long du sinusoides. Ces hépatocytes sont maintenus en contact par une matrice extracellulaire riche en collagène, qui joue un rôle fondamental dans la régulation de l'expression des gènes hépatocytaires.

L'hétérogénéité des hépatocytes le long des travées est bien admise: il est possible qu'elle reflète un processus de maturation des hépatocytes. Ils se diviseraient dans une région de la travée proche de l'espace porte et migreraient ensuite le long des sinusoides vers la veinule hépatique, où la mort cellulaire surviendrait par un mécanisme d'apoptose. Cette différenciation hépatocytaire est sous le contrôle de la matrice extracellulaire et dépend également du caractère unidirectionnel du flux sanguin dans les sinusoides, la composition du sang sinusoidal (en oxygène, hormones et facteurs de croissance notamment) étant très modifiée entre l'entrée et la sortie des sinusoides.

Le pôle sinusoidal des hépatocytes est en contact avec les cellules endothéliales bordant les sinusoides. Le pôle canaliculaire de deux hépatocytes adjacents définit le canalicule biliaire, qui conduit la bile produite par les hépatocytes vers les ductules biliaires, ceux-ci étant bordés par des cellules spécifiques constituant l'épithélium biliaire.

Les *cellules endothéliales* (représentant 20% des cellules hépatiques) bordent les sinusoides, et présentent de larges fenêtres (100 à 150 nm) permettant les échanges entre le sinusoides et les hépatocytes. Les sinusoides contiennent aussi des *cellules de Kupffer* (10% des cellules hépatiques), cellules macrophagiques attachées aux cellules endothéliales.

L'espace séparant les hépatocytes du sinusoides est appelé espace de Disse: il est formé de fibres de collagène et contient des cellules spécialisées dans le stockage des graisses, les *cellules de Ito* (5% des cellules hépatiques). Ces cellules de Ito, autrement appelées cellules étoilées ou stellaires, participent aux mécanismes de fibrogenèse, observée dans la plupart des maladies chroniques du foie.

Au sein de l'unité fonctionnelle hépatique, le sang et la bile circulent *à contre-courant*, permettant ainsi aux hépatocytes de modifier en permanence la composition de ces deux milieux, dans le but de *contrôler la concentration des solutés*: a) délivrés à la *circulation générale* par les veinules hépatiques (fonction endocrine), et b) *éliminés dans la bile* par les canalicules biliaires (fonction exocrine).

Fonction endocrine du foie

Le foie occupe une position centrale dans le métabolisme de l'organisme: les nutriments apportés par la veine porte sont stockés ou transformés par le foie avant d'être redistribués aux autres organes en fonction des besoins.

Hydrates de carbone

Le foie est l'organe principal du maintien de l'homéostasie glucidique. En fonction des repas et des besoins de l'organisme, le foie peut stocker le glucose ou le redistribuer vers les autres organes. La mise en réserve du glucose se fait dans l'hépatocyte sous forme de *glycogène*, gros polymère branché de résidus glucidiques, stocké dans le cytoplasme. Au niveau des *hépatocytes péri-portaux*, le glucose utilisé pour la synthèse de glycogène est fabriqué dans la cellule à partir de sources non glucidiques comme le lactate, les acides gras

et les acides aminés par la voie de la *néoglucogenèse*. À l'inverse, la synthèse de glycogène dans les *hépatocytes péri-hépatiques* (également appelés centrolobulaires, c'est-à-dire ceux situés près des veinules hépatiques, à la sortie des sinusoides) est réalisée à partir du glucose présent dans les sinusoides. Ces hépatocytes possèdent également une activité de *glycolyse*. Ainsi, l'hétérogénéité hépatocytaire permet une *adaptation rapide du métabolisme glucidique* par le foie en fonction de la glycémie: si la glycémie augmente, la glycogénosynthèse et la glycolyse périhépatique sont stimulées, alors que la néoglucogenèse périportale est diminuée; quand la glycémie diminue, la dégradation du glycogène et la néoglucogenèse périportale sont stimulées, alors que la glycolyse périhépatique est freinée (Fig. 8.16).

Le métabolisme hépatique des hydrates de carbone est contrôlé par les hormones pancréatiques (insuline et glucagon), par le système nerveux autonome et par la concentration en glucose des sinusoides.

Enfin, nous signalerons le rôle essentiel du foie dans le *métabolisme du galactose*, transformé en glucose 6-phosphate par une série de réactions enzymatiques dont l'étape limitante est la *galactokinase*, présente dans le cytoplasme des hépatocytes. Ainsi, la mesure de la décroissance de la galactosémie après une administration de galactose reflète la capacité fonctionnelle du foie, et peut être utilisé en pratique clinique pour mesurer la masse fonctionnelle hépatique.

Un déficit congénital (à transmission autosomique récessive) en galactose 1-phosphate uridyl transférase, enzyme qui catalyse la transformation de galactose 1-phosphate en UDP-galactose au dépend d'une molécule d'UDP-glucose, est responsable d'une maladie infantile grave, la galactosémie, liée à l'accumulation de galactose dans l'organisme, et traitée par un régime excluant le galactose.

Protéines

Le foie joue un rôle essentiel dans la *synthèse* de nombreuses protéines, ainsi que dans la synthèse de l'urée et de la glutamine à partir de l'ammoniaque.

La plupart des protéines plasmatiques sont synthétisées par le foie: quantitativement, l'*albumine* est le principal produit de la synthèse protéique hépatocytaire. L'albumine assure le maintien de la pression oncotique plasmatique, et sert de molécule de liaison et de transport pour de nombreuses petites molécules. Les *protéines de l'hémostase* sont également synthétisées par le foie: le fibrinogène, les facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII, IX, X), l'antithrombine III ainsi que les protéines C et S. En cas de diminution du taux de prothrombine, la mesure des facteurs permet de différencier une carence en vitamine K (diminution des facteurs vitamine K-dépendants: II, VII, IX et X, mais normalité du facteur V, seul facteur du complexe prothrombinique dont la synthèse ne dépend pas de la vitamine K) d'une insuffisance hépatocellulaire vraie (diminution de tous les facteurs, y compris du facteur V).

Le foie synthétise également: des protéines de transport spécifiques de certains oligo-éléments (*céruloplasmine* pour le cuivre, *transferrine* pour le fer); les

protéines de l'inflammation (protéine C réactive, orosomucoïdes); des *facteurs de croissance* tels que facteur de croissance hépatique ou HGF, facteur de croissance tumoral ou TGF α , l'insulin-like growth factor (IGF-I) qui possède les effets métaboliques de l'insuline et stimule la croissance et la différenciation tissulaire.

Lipides

Le foie joue un rôle fondamental dans l'homéostasie du cholestérol et des triglycérides.

Le foie est le principal organe de synthèse et d'élimination du *cholestérol* (Fig. 8.17). L'hépatocyte synthétise le cholestérol libre à partir de l'acetyl-CoA, l'étape limitante étant l'enzyme 3-hydroxy-2-méthylglutaryl-CoA réductase (HMGCoA réductase). Le cholestérol alimentaire est récupéré dans le plasma par des récepteurs hépatocytaires spécifiques pour les *vestiges (remnants) de chylomicrons* (après hydrolyse des triglycérides). Le cholestérol provenant d'autres organes est capté par l'hépatocyte par des récepteurs spécifiques des *LDL (low density lipoprotein)*. L'hépatocyte participe également à la dégradation des HDL mais les mécanismes et l'importance quantitative de cet effet sont mal connus.

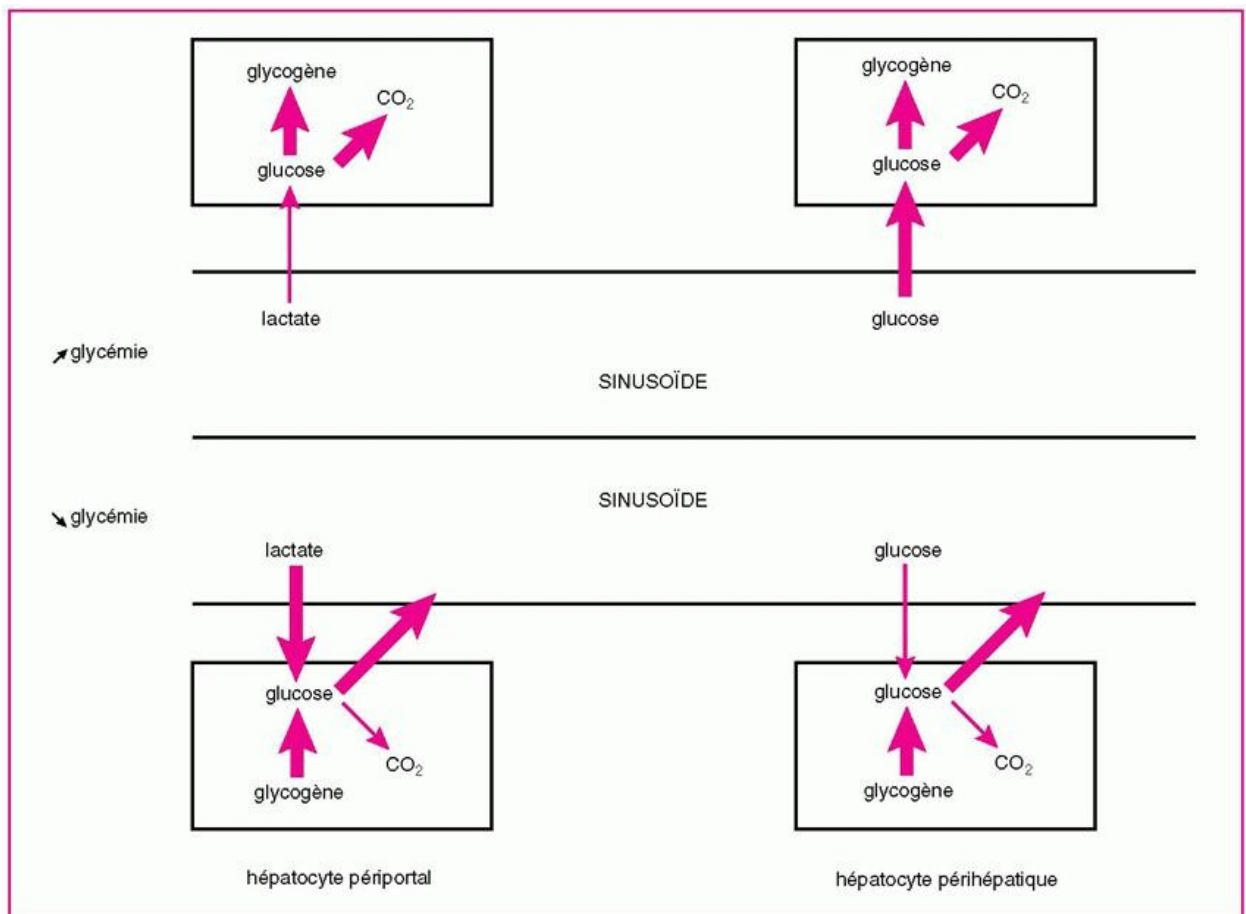


Figure 8.16 Hétérogénéité hépatocytaire = métabolisme du glucose en fonction des besoins de l'organisme.

Le cholestérol libre hépatocytaire peut être mis en réserve sous forme estérifiée

par l'acylCoA-cholestérol acyltransférase (ACAT). La cholestérol ester hydrolase (CEH) contrôle la réaction inverse. Le cholestérol peut être également incorporé dans les lipoprotéines VLDL (*very low density lipoprotein*) et les HDL (*high density lipoprotein*) natives synthétisées par le foie.

Enfin, le cholestérol est éliminé de l'organisme dans la bile, soit par synthèse d'acides biliaires (la 7 α -hydroxylase étant l'étape limitante), soit par sécrétion directe de cholestérol libre dans la bile.

Le foie est aussi un organe clé du métabolisme des *triglycérides* et des *phospholipides*. L'hépatocyte synthétise la plupart des apoprotéines nécessaires à la formation des molécules de transport des lipides dans le plasma que sont les lipoprotéines. Les VLDL et les HDL natives sont donc assemblées par le foie puis sécrétées dans la circulation sanguine. L'enzyme plasmatique, la *lécithine-cholestérol acyl-transférase* (LCAT), est synthétisée par le foie et permet l'estérification du cholestérol et la formation des HDL matures. Le foie possède aussi une capacité de synthèse et d'hydrolyse des triglycérides et des phospholipides, qui sont soit incorporés dans les lipoprotéines, soit éliminés dans la bile. Enfin, les acides gras libres peuvent être utilisés comme substrat énergétique par l'hépatocyte, par *β -oxydation mitochondriale*.

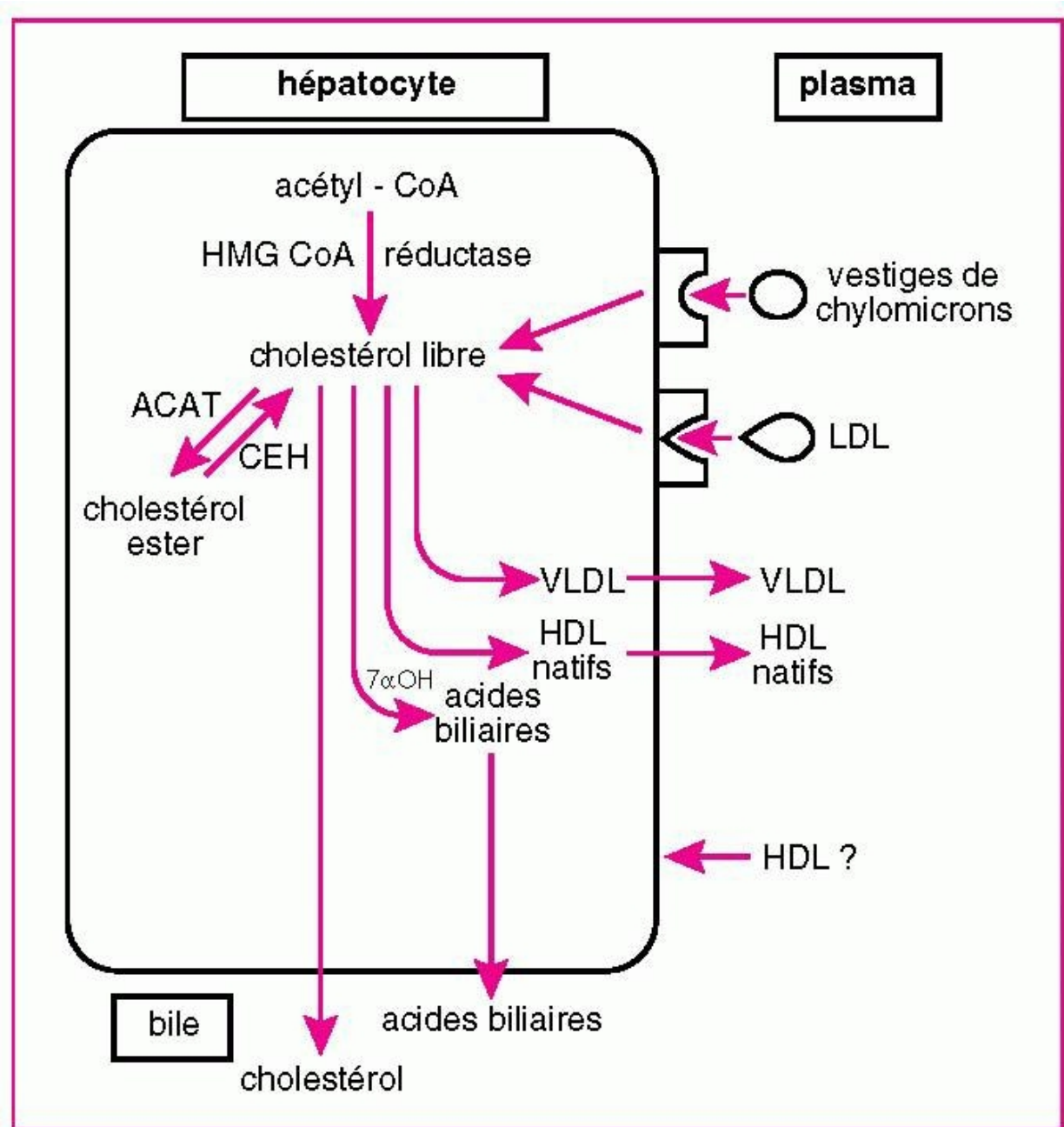


Figure 8.17 Métabolisme du cholestérol dans l'hépatocyte: les principales voies métaboliques sont représentées (voir texte pour détails).

Le foie est également l'organe principal de stockage et de transformation des vitamines liposolubles.

Traitement des déchets organiques

Le foie participe à la biotransformation et à l'élimination de nombreux déchets organiques d'origine endogène, et de certaines substances d'origine exogène (toxines et médicaments), les xénobiotiques.

Déchets endogènes

Catabolisme protéique

Le foie est le site essentiel du métabolisme de l'ammoniaque (NH_4^+), principal déchet toxique résultant du catabolisme des protéines. Les *hépatocytes péri-portaux* captent l'ammoniaque et le transforment en *urée*, qui est ensuite éliminée par le rein. Ce système, à faible affinité mais à haute capacité, permet la transformation de la majeure partie de l'ammoniaque. Seuls les *hépatocytes péri-hépatiques* possèdent l'enzyme *glutamine synthase* permettant la transformation de l'ammoniaque en *glutamine*: l'affinité élevée de la glutamine synthase pour son substrat permet la détoxification du NH_4^+ non métabolisé par les hépatocytes périportaux.

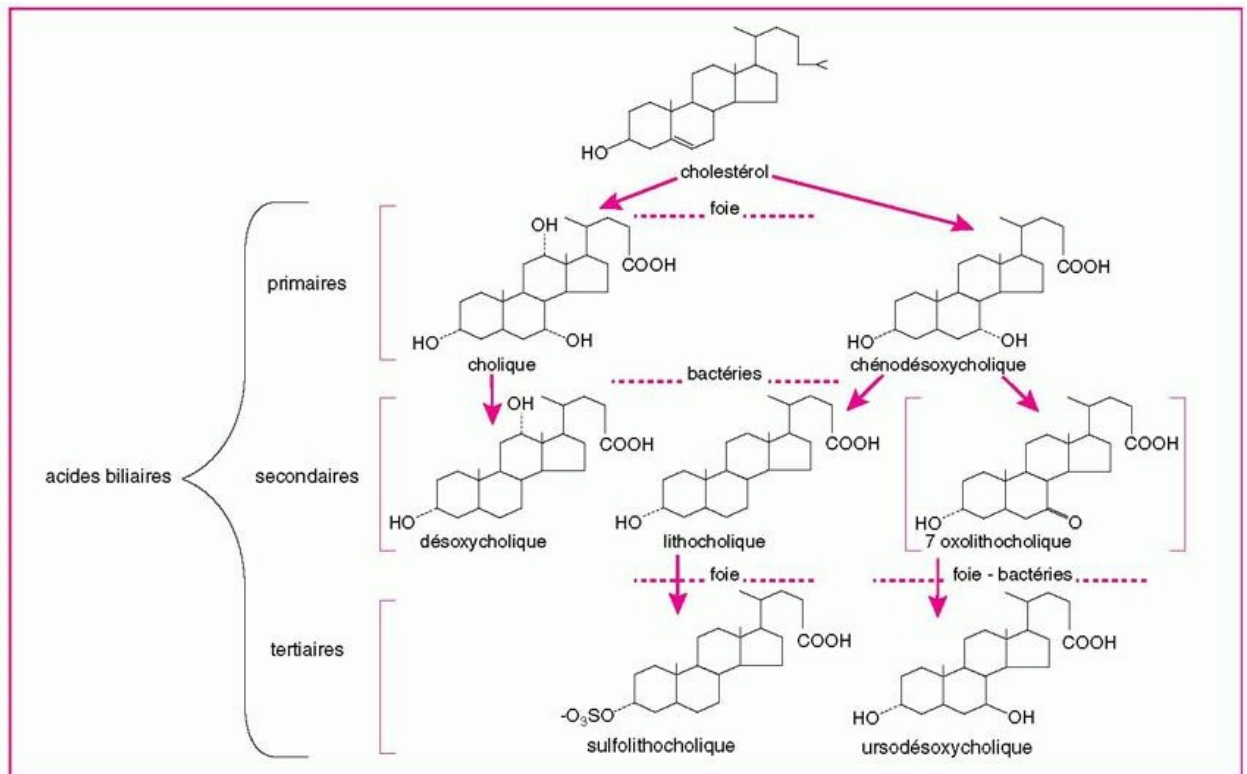


Figure 8.18 Structure des principaux acides biliaires chez l'homme, avec leur site de synthèse (foie ou bactéries coliques).

Acides biliaires

Le foie joue un rôle clé dans le métabolisme des acides biliaires: synthèse à partir du cholestérol, élimination dans la bile, et captation des acides biliaires présents dans la circulation sanguine après leur réabsorption intestinale. Les acides biliaires suivent donc un *cycle entéro-hépatique* qui rend compte de leurs deux fonctions essentielles: *principale voie d'élimination du cholestérol* de l'organisme (perte obligatoire dans les selles), et *molécules détergentes* permettant le maintien du cholestérol en solution dans la bile et l'absorption des lipides dans la lumière intestinale. Une petite quantité (5%) des acides biliaires sécrétés dans l'intestin est éliminée dans les selles: du fait de leur pouvoir osmotique, ils participent à l'hydratation normale des matières fécales.

Chez l'homme, il existe trois types principaux d'acides biliaires (Fig. 8.18):

- les *acides biliaires primaires* (acide cholique et acide chénodésoxycholique)

qui sont synthétisés par l'hépatocyte à partir du cholestérol; l'étape limitante est l'hydroxylation du carbone en position 7 de la molécule de cholestérol, sous l'action de la 7 α -hydroxylase, enzyme microsomiale hépatocytaire;

- les *acides biliaires secondaires* (acides désoxycholique, lithocholique et 7 oxolithocholique) qui sont synthétisés à partir des acides primaires, dans la lumière digestive par les bactéries coliques;

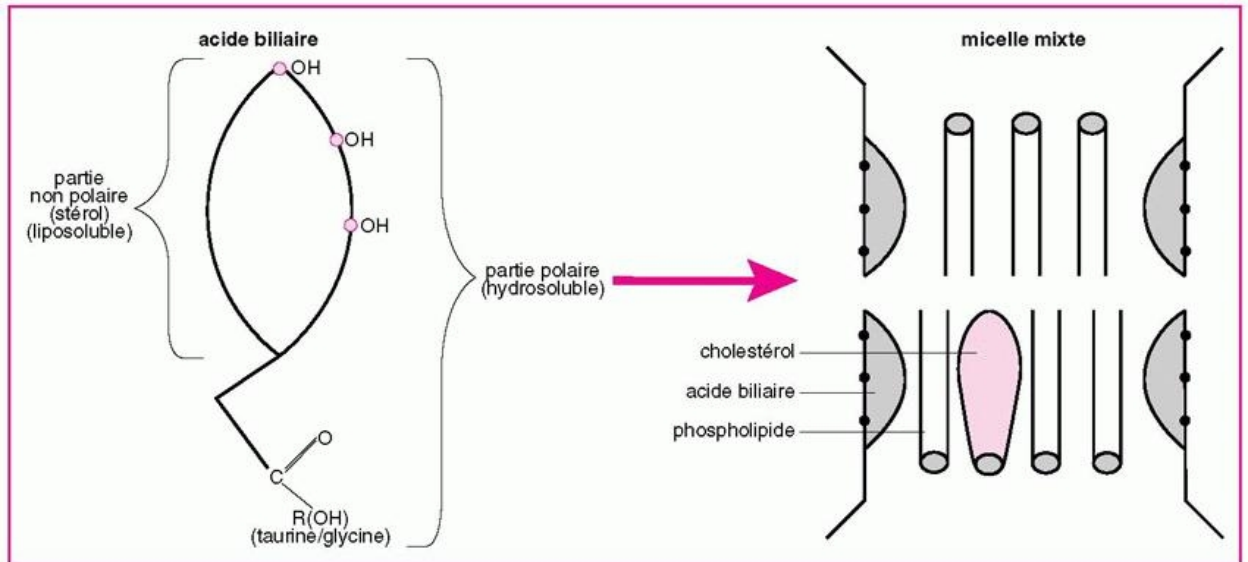


Figure 8.19 Structure amphiphile d'une molécule d'acide biliaire, et formation d'une micelle mixte, la cohésion étant assurée par les chaînes hydrophobes des lipides et le noyau stérol des acides biliaires.

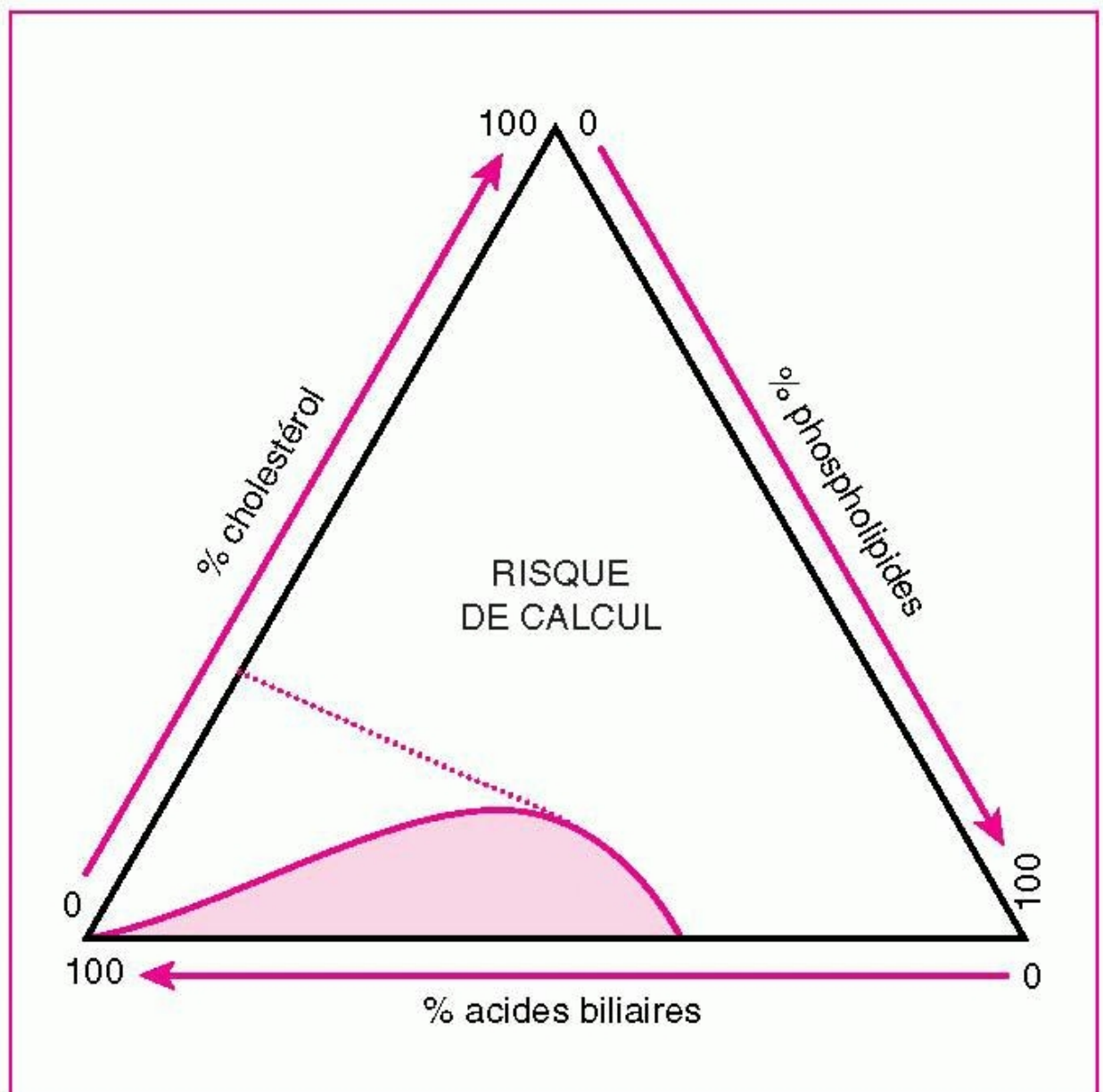


Figure 8.20 Diagramme de Small: la zone hachurée représente la zone de solubilisation micellaire du cholestérol en fonction de la teneur relative en cholestérol, acides biliaires et phospholipides. En dehors de cette zone, la bile est sursaturée en cholestérol, avec un risque de formation de cristaux puis de calculs de cholestérol (au-dessus de la ligne en pointillés).

- les *acides biliaires tertiaires* (acides sulfolithocholique et ursodésoxycholique), peu importants quantitativement, qui sont synthétisés à partir des acides secondaires, soit exclusivement dans le foie (acide sulfolithocholique), soit dans le foie et par les bactéries coliques (acide ursodésoxycholique).

D'une façon générale, les acides biliaires sont *conjugués dans l'hépatocyte* à la glycine et à la taurine, ce qui augmente leur solubilité dans l'eau. Une partie des acides biliaires primaires est déconjuguée dans l'intestin par les bactéries coliques.

Propriétés physicochimiques

Les acides biliaires sont des molécules amphiphiles, c'est-à-dire possédant une partie non polaire liposoluble (noyau stérol) et une partie polaire hydrosoluble (groupement OH ou liaison avec la glycine ou la taurine) (Fig. 8.19). Cette structure leur confère une action détergente qui permet l'absorption intestinale des lipides. Au-delà d'une certaine concentration (concentration micellaire critique), les molécules d'acides biliaires se regroupent de façon régulière pour former des *micelles*, leur noyau stérol étant disposé à l'intérieur, et le groupement polaire à l'extérieur. Plus la concentration en sels biliaires est élevée, plus les micelles sont de petite taille, formées de moins de 20 molécules de sels biliaires. Ces micelles ont la capacité d'intégrer d'autres molécules lipidiques (cholestérol, monoglycérides, phospholipides, acides gras) pour former des *micelles mixtes*, pouvant contenir jusqu'à 100 molécules (Fig. 8.19). Ces micelles mixtes sont fondamentales pour le maintien en solution du cholestérol dans la bile et la solubilisation et l'absorption digestives des produits de dégradation des triglycérides alimentaires.

Dans la bile, l'existence d'un équilibre entre les concentrations relatives en cholestérol et en acides biliaires est fondamentale, pour maintenir le cholestérol en solution et éviter la formation de cristaux de cholestérol à l'origine des calculs biliaires (Fig. 8.20). Dans la lumière intestinale, les micelles solubilisent les acides gras et monoglycérides produits à partir de l'hydrolyse des triglycérides alimentaires pour permettre leur absorption entérocytaire.

Dans la lumière intestinale, les micelles solubilisent les lipides alimentaires, permettant ainsi leur absorption entérocytaire.

Circulation entérohépatique des acides biliaires

Le pool des acides biliaires est petit (de l'ordre de 3 grammes), mais subit 4 à 12 cycles entérohépatiques par jour, permettant un débit intestinal de 12 à 36 grammes d'acides biliaires par jour. La synthèse hépatique est de l'ordre de 0,6 gramme par jour, et couvre les pertes fécales quotidiennes de sels biliaires. La majorité (85%) des sels biliaires présents dans la lumière intestinale est *réabsorbée sous forme conjuguée* au niveau de l'iléon, par un mécanisme de transport actif. Ces acides biliaires conjugués retournent au foie par le système porte, et sont captés au niveau du pôle sinusoidal des hépatocytes par des systèmes de transport à haute capacité. Ceci explique la faible concentration des acides biliaires dans la circulation générale. La sécrétion des acides biliaires dans la bile se fait ensuite au pôle canaliculaire de l'hépatocyte par un système de transport actif spécifique, contre un fort gradient de concentration. Les 15% non réabsorbés dans l'iléon sont déconjugués ou transformés en acides biliaires secondaires par les bactéries coliques: 10% sont réabsorbés par *diffusion passive*, et retournent au foie par le système porte. Tout comme les sels biliaires conjugués, ils sont avidement captés par les hépatocytes, puis sécrétés à nouveau dans la bile après conjugaison (Fig. 8.21). Les acides biliaires restants (5 %) sont éliminés dans les selles et participent à l'hydratation des matières fécales grâce à leur pouvoir osmotique.

Métabolisme de la bilirubine

La bilirubine est le produit de dégradation de l'hème: 80% de la bilirubine

proviennent de l'hémoglobine libérée par le vieillissement des globules rouges; les 20% restants proviennent d'autres hémoprotéines comme la myoglobine, les cytochromes tissulaires. L'hème est formée d'un complexe fer-protoporphyrine IX; sa dégradation débute par l'ouverture de l'anneau de porphyrine par une enzyme microsomale spécifique, l'hème oxygénase. L'hème est transformée en biliverdine puis bilirubine par greffe de 3 atomes d'oxygène, et libération du monoxyde de carbone et du fer. L'activité de l'hème oxygénase prédomine dans la rate, dans les cellules de Kupffer et à un degré moindre dans les hépatocytes.

La *bilirubine est insoluble dans l'eau*: la bilirubine libre est transportée dans le plasma essentiellement par l'*albumine*. Cette liaison empêche la diffusion de la bilirubine à travers la barrière hémato-méningée et lui évite donc d'être potentiellement toxique pour le système nerveux central.

Au niveau hépatique, la bilirubine est captée par des récepteurs situés sur le pôle sinusoïdal des hépatocytes: cette liaison bilirubine-récepteurs s'accompagne de la libération dans le sinusoïde de l'albumine transporteuse. Dans le cytoplasme hépatocytaire, la bilirubine se lie à des ligandines, protéines spécialisées dans la liaison des anions organiques. Pour permettre l'élimination de la bilirubine dans la bile, son hydrosolubilité doit être augmentée; ceci est effectué par *conjugaison* d'un résidu polaire, essentiellement l'*acide glucuronique*, à la molécule de bilirubine. Cette réaction est catalysée par les UDP-glucuronyl transférases. Chez l'homme, la bilirubine conjuguée est composée en majorité de *diglucuronides de bilirubine*: l'élimination dans la bile se fait au pôle canaliculaire de l'hépatocyte, par l'intermédiaire d'un système de *transport actif*, qui permet également l'élimination biliaire d'autres anions organiques conjugués. Dans l'intestin, la bilirubine conjuguée est déconjuguée puis hydrogénée en *urobilinogène* par les bactéries coliques: une partie est réabsorbée par l'intestin, pour être éliminée à nouveau dans la bile et en petite quantité dans les urines; la majeure partie est éliminée dans les selles. L'oxydation de l'urobilinogène donne l'urobiline, pigment jaune qui colore les selles et les urines.

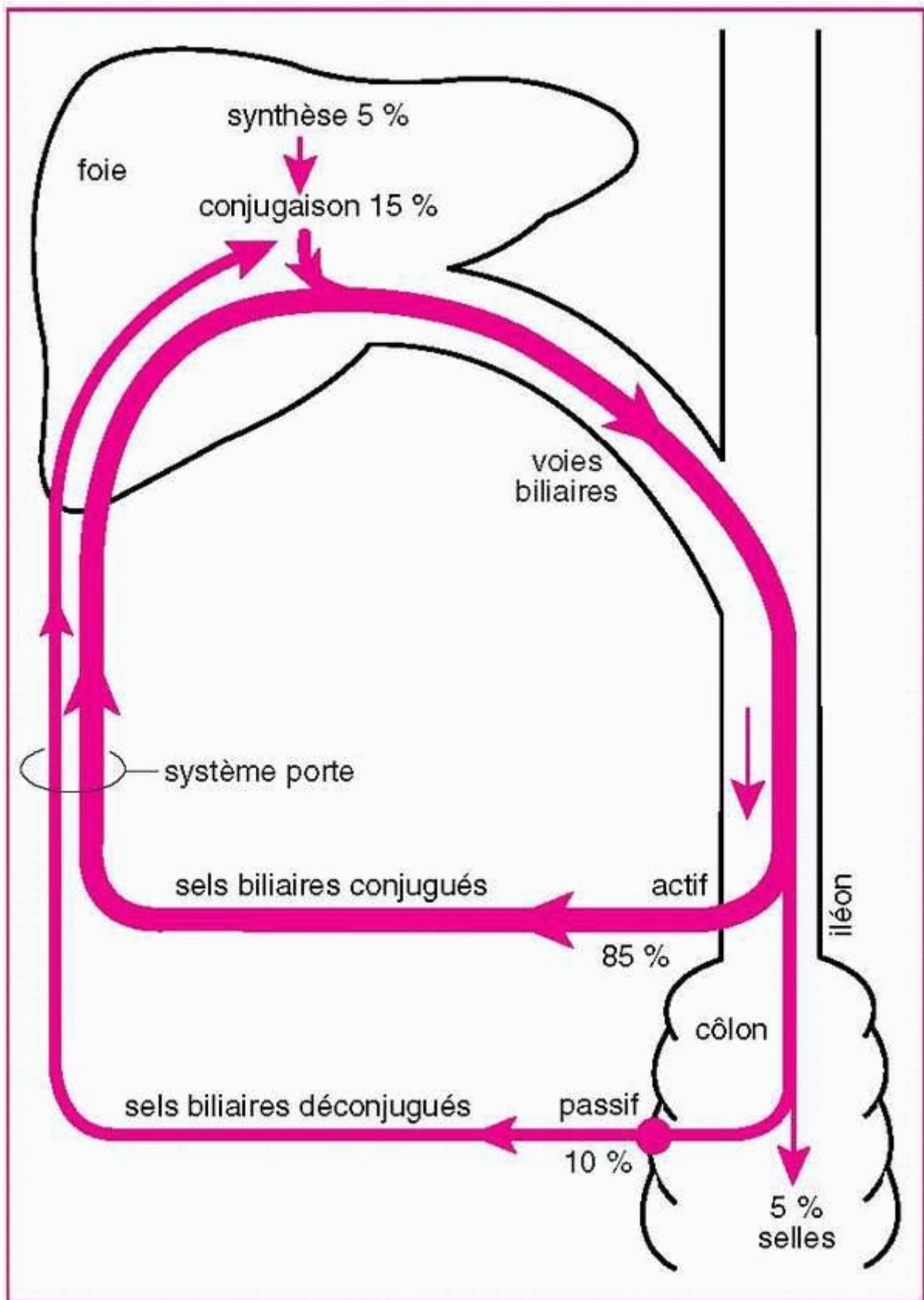


Figure 8.21 Cycle entéro-hépatique des acides biliaires.

Métabolisme des xénobiotiques

Les toxines et les médicaments doivent être éliminés de l'organisme pour éviter

leur accumulation toxique. La plupart des xénobiotiques hydrosolubles sont éliminés par le rein. En revanche, les *substances liposolubles* doivent être rendues hydrosolubles pour permettre leur élimination. Ces modifications sont surtout réalisées par le foie, et à un moindre degré par d'autres organes (poumon, rein, intestin) grâce à deux types de réactions: les réactions d'oxydation (phase I) et les réactions de conjugaison (phase II).

Les réactions d'oxydation ont pour but de greffer un groupement polaire (–OH, –COOH, –SH₂, etc.) sur une molécule afin d'augmenter sa solubilité dans l'eau. Les principales enzymes responsables de l'oxydation sont des oxydases à *fonction mixte* qui catalysent la réaction: $O_2 + 2NAD(P)H + R \rightarrow H_2O + 2NAD(P)^+ + RO\cdot$.

Ces enzymes se trouvent dans le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes, et forment la superfamille des *cytochromes P₄₅₀* (CYP). Ces protéines ont un pic d'absorption à 450 nm en présence de monoxyde de carbone, d'où leur nom. Elles possèdent un groupement hème indispensable à leur fonctionnement: l'ion Fe³⁺ de l'hème accepte deux électrons (provenant de donneurs d'électrons comme le NADPH cytoplasmique ou le cytochrome b5 présent sur les membranes du réticulum endoplasmique) qui sont ensuite transférés sur l'oxygène.

Les CYP sont particulièrement abondants dans les *hépatocytes proches des veinules hépatiques*. Il existe de nombreux CYP; cette diversité est nécessaire pour agir sur un très grand nombre de molécules. La superfamille des gènes codant pour les CYP est divisée en familles (groupes de gènes présentant 40% d'homologie, numérotés I, II, III, etc.) et en sous-familles (60% d'homologie, appelés A, B, C, etc.); les enzymes individualisées dans chaque sous-famille sont également numérotées (1, 2, 3, etc.). Chaque iso-enzyme du CYP agit sur plusieurs substrats, comme par exemple le CYP IIIA4, responsable du métabolisme de la cyclosporine (immunosuppresseur), de la nifédipine (bloqueur des canaux calciques), et de la lidocaïne (anesthésique local et antiarythmique).

Selon les molécules, la greffe de groupements polaires par les CYP peut diminuer la toxicité, ou au contraire produire des métabolites réactifs potentiellement toxiques.

Certaines des caractéristiques essentielles des CYP expliquent la variabilité des effets des médicaments sur les individus. L'activité des CYP peut en effet être augmentée (*induction*) ou diminuée (*inhibition*) par l'action de certaines molécules (alcool, fumée de tabac, médicaments) sur les gènes codant pour les CYP. Par ailleurs, il existe un *polymorphisme génétique* d'expression des gènes codant pour les CYP: ainsi, 10% de la population de type caucasien présentent un déficit d'origine génétique en CYP IID6, responsable d'un métabolisme différent de certains médicaments entraînant des effets plus marqués chez ces individus. De plus, l'expression des gènes codant pour les CYP diminue avec le vieillissement. Enfin, il existe des variations importantes d'expression des CYP entre les espèces, expliquant qu'une molécule toxique sur l'animal ne le soit pas chez l'homme et inversement.

Les *réactions de conjugaison* permettent la liaison sur les molécules oxydées de molécules endogènes hydrosolubles: elles inhibent ainsi l'activité pharmacologique des médicaments, et augmentent leur hydrosolubilité, favorisant leur élimination dans la bile ou par le rein. Différentes enzymes (les plus abondantes étant les *UDP-glucuronyl transférases*) permettent la conjugaison des médicaments avec l'acide glucuronique, le glutathion, les sulfates et les acides aminés. Ces enzymes se trouvent surtout dans le réticulum endoplasmique, mais aussi dans le cytosol et les mitochondries.

Sécrétion biliaire

La bile représente la *sécrétion exocrine* du foie: c'est une solution aqueuse contenant des électrolytes et des substances organiques dont les principales sont les acides biliaires, les pigments biliaires, le cholestérol et les phospholipides. La bile formée par les hépatocytes est sécrétée dans les canalicules (bile hépatocytaire), puis modifiée dans les canaux biliaires (bile canalaire). L'importance relative de la cholérèse hépatocytaire et canalaire chez l'homme est représentée sur la figure 8.22 . Ce débit n'est pas constant dans le nycthémère, il existe un pic de sécrétion déclenché par la prise alimentaire. Ce pic sécrétoire survient de façon retardée par rapport à l'excrétion du contenu de la vésicule biliaire dans le duodénum (Fig. 8.23).

Formation de la bile hépatocytaire

La bile hépatocytaire est un flux osmotique d'eau en réponse à un transport actif de solutés. La majeure partie du flux biliaire dépend de la sécrétion des acides biliaires (flux dépendant des acides biliaires), mais il existe également un flux biliaire indépendant des acides biliaires.

Flux dépendant des acides biliaires

Au pôle sinusoïdal de l'hépatocyte, les acides biliaires sont captés par un *symport couplé au sodium*: il s'agit donc d'un système de transport actif secondaire, le gradient de sodium transmembranaire étant établi par la pompe Na^+/K^+ ATPase située dans la membrane basolatérale de l'hépatocyte. Dans la cellule, les acides biliaires sont transportés vers le pôle canaliculaire par diffusion après liaison à des protéines cytosoliques ou par transport vésiculaire. Leur sécrétion dans les canalicules se fait par diffusion facilitée ou par transport actif. Les mouvements d'eau qui accompagnent la sécrétion d'acides biliaires se font par voie intercellulaire et transcellulaire.

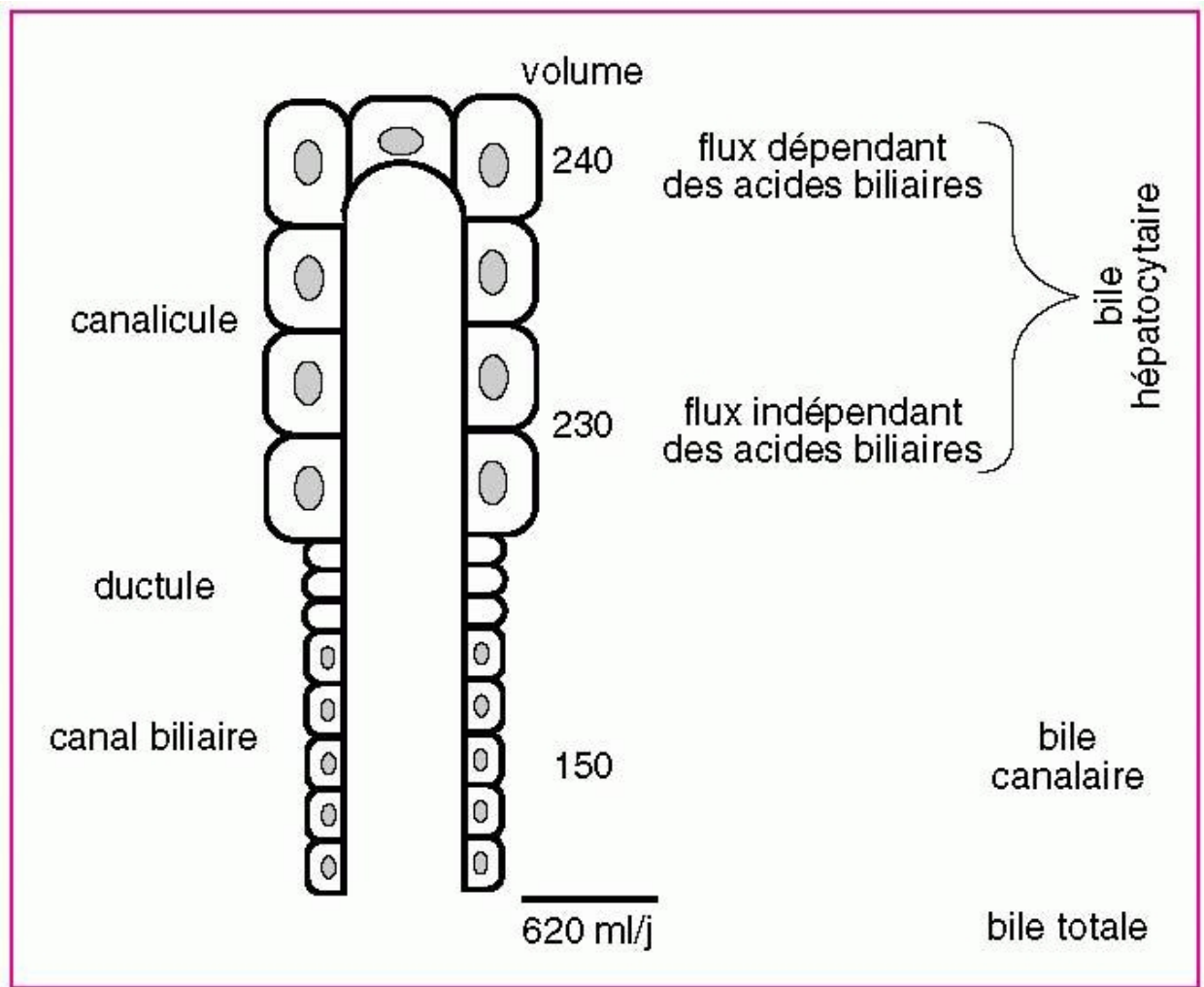


Figure 8.22 Sécrétion biliaire chez l'homme. D'après S. Erlinger. Bile flow. In Arias IM, ed. *The liver: biology and pathobiology*. 3^e édition, New York, Raven Press 1994: 769-786.

Certains acides biliaires comme l'acide ursodésoxycholique possèdent un pouvoir cholérétique élevé. Cette hypercholérèse est la conséquence d'une réabsorption du sel biliaire conjugué par l'épithélium biliaire (par un transporteur analogue à celui de la bordure en brosse des entérocytes de l'iléon), suivie d'un retour vers l'hépatocytes et d'une nouvelle sécrétion (shunt cholé-hépatique).

Flux indépendant des acides biliaires

Une fraction du flux biliaire hépatocyttaire semble indépendante de la sécrétion des acides biliaires: les mécanismes restent mal connus, mais il est possible que des transports actifs d'électrolytes (sodium, bicarbonates) et de substances organiques (notamment le glutathion) soient impliqués.

Cholérèse canalaire

L'épithélium biliaire recouvrant les ductules et les canaux biliaires possède une activité de réabsorption et de sécrétion permettant de modifier la composition de la bile hépatocyttaire. Les cellules biliaires possèdent au niveau de leur membrane basolatérale des récepteurs pour la *sécrétine*. Celle-ci stimule la

voie de l'adénylyl cyclase, entraînant une augmentation intracellulaire d'AMP cyclique et donc une stimulation de la sécrétion d'eau et de bicarbonates. L'épithélium biliaire possède également la capacité de réabsorber l'eau et les électrolytes, probablement sous l'action de la *somatostatine*. Enfin, le glucose, les acides biliaires hypercholérétiques et certains acides aminés peuvent également être réabsorbés par l'épithélium biliaire.

Excrétion biliaire

L'excrétion de la bile dans la lumière intestinale est nulle en période interdigestive, et augmente brutalement lors de la prise alimentaire (Fig. 8.23). C'est la vésicule biliaire, réservoir de la bile, qui contrôle la sortie de la bile vers l'intestin lors de l'arrivée dans les aliments.

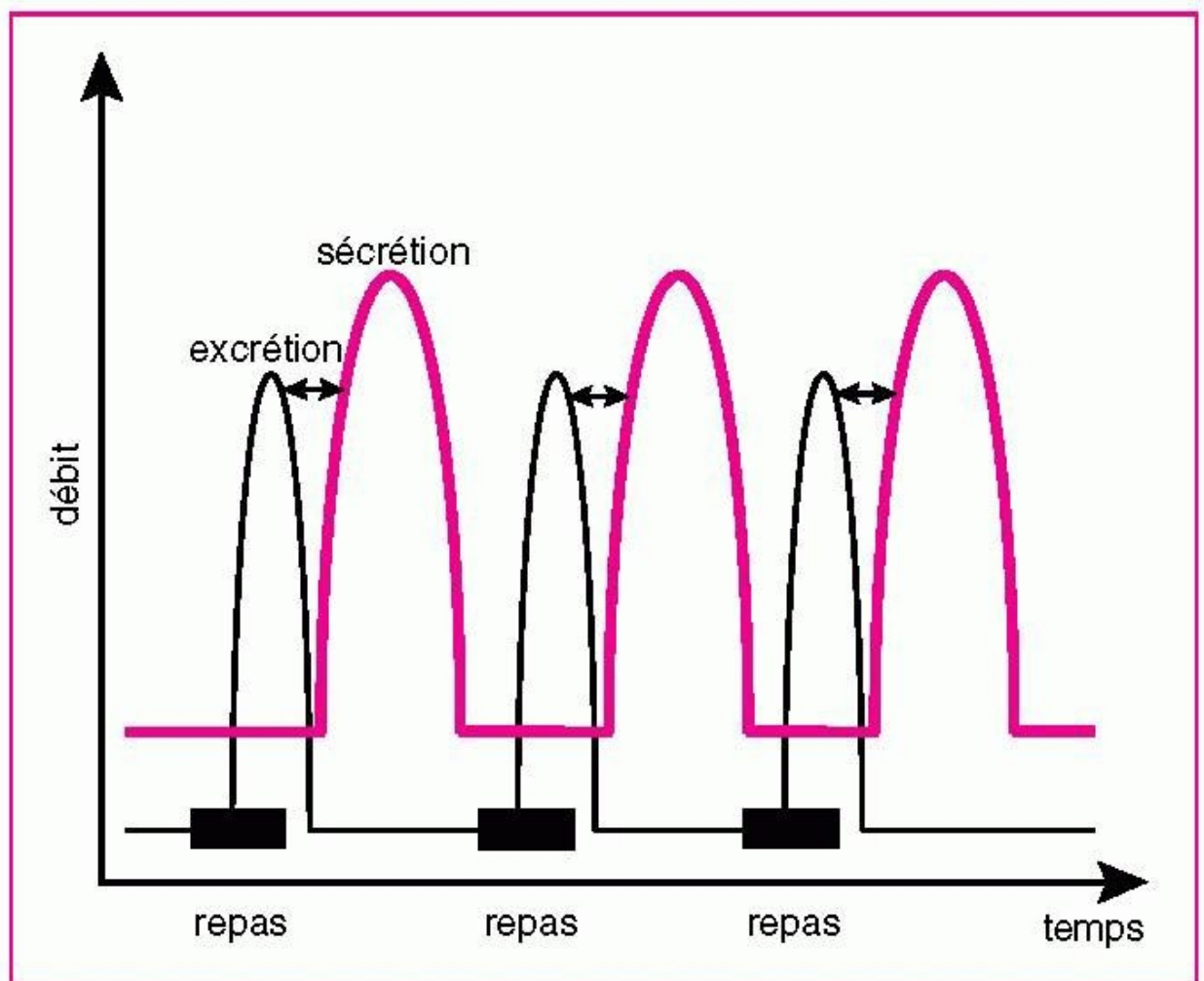


Figure 8.23 Variations physiologiques de la sécrétion et de l'excrétion biliaire, en fonction des repas.

Pendant sa période de remplissage, la vésicule va modifier la composition de la bile canalaire produisant ainsi la bile vésiculaire. L'épithélium vésiculaire est de type intestinal, composé de *cellules absorbantes*, présentant des microvillosités à leur pôle luminal, et de *cellules à mucus*. Les cellules absorbantes sont responsables de la réabsorption d'eau, induite par la réabsorption des anions

Cl⁻ et CO₃H⁻. Celle-ci se fait par transport actif neutre de NaCl et de NaCO₃H de la bile vers le secteur sanguin, stimuable par l'*aldostérone*. La concentration des cations augmente de façon paradoxale dans la bile vésiculaire: le Na⁺ et le K⁺ ressortant de la cellule biliaire dans la lumière, l'équilibre ionique et osmotique est maintenu par l'augmentation de la concentration en acides biliaires. La concentration en bilirubine, cholestérol et phospholipides, substances non réabsorbées par l'épithélium vésiculaire, est également augmentée. Les cellules à mucus sécrètent des glycoprotéines qui augmentent la viscosité de la bile. Le caractère concentré et riche en mucus de la bile vésiculaire explique le risque plus élevé de *formation de calculs de cholestérol*, notamment en cas de stagnation prolongée de la bile dans la vésicule.

Motricité vésiculaire

En *période interdigestive*, le remplissage de la vésicule est un *phénomène passif*: la bile s'écoule en effet dans les voies biliaires; la pression de fermeture du sphincter d'Oddi étant de 2 à 3 kPa, la bile ne peut donc s'écouler dans le tube digestif et remonte dans la vésicule par le canal cystique. Lors de son remplissage, la vésicule augmente de volume sans variation de pression: c'est la *relaxation réceptrice* des fibres musculaires lisses de la paroi vésiculaire qui contrôle ce phénomène, sous l'influence du VIP et du polypeptide pancréatique (PP) libéré en période post-prandiale par le pancréas endocrine.

En *période post-prandiale*, c'est l'arrivée des *lipides et des acides aminés* dans le duodénum qui déclenche la vidange vésiculaire, par l'intermédiaire de la *cholécystokinine* libérée par les cellules endocrines du duodéno-jéjunum. La CCK agit par voie endocrine, et se fixe sur des récepteurs spécifiques situés sur la membrane cellulaire des fibres musculaires lisses de la vésicule. Il se produit alors une contraction vésiculaire, l'apparition d'ondes péristaltiques le long du cholédoque et la relaxation du sphincter d'Oddi. Cette séquence motrice permet la vidange de plus de 50% de la bile vésiculaire dans le duodénum, 15 minutes seulement après la prise d'un repas gras ou riche en acides aminés.

Retour au début

PHYSIOLOGIE DE L'INTESTIN GRÊLE

L'intestin grêle est le siège principal de l'absorption des nutriments. Cette absorption est la résultante de flux permanents et abondants d'eau et de substances dissoutes de la lumière du tube digestif vers le milieu extracellulaire et vice-versa. Ces échanges à travers l'épithélium intestinal permettent en outre une régulation fine de l'équilibre du milieu intérieur.

Anatomie

L'intestin grêle est constitué du duodénum, structure fixe de 30 cm de long, s'étendant du pylore à l'angle de Treitz, du jéjunum, long de 3 à 4 mètres, et de l'iléon, mesurant environ 1 mètre et se terminant dans le côlon par la valvule iléocaecale.

Le *duodénum* est le lieu où le chyme gastrique se mélange avec les sécrétions pancréatiques et biliaires. L'absorption se fait essentiellement par équilibration

osmotique; elle est donc rapide et peu régulée, et intéresse surtout les glucides, l'eau et les électrolytes. Le débit liquidien à l'angle de Treitz est d'environ 10 litres par jour.

Le *jéjunum* est le principal site d'absorption intestinale des glucides, des lipides et des protéines. C'est également à son niveau que se fait la majorité des mouvements hydroélectrolytiques. L'absorption y est peu sélective.

L'*iléon* est le siège d'absorptions spécifiques telles que celle de la vitamine B12 ou celle des sels biliaires. Au niveau de la valvule iléocaecale, le débit de liquides est de 1 l/jour: l'absorption nette dans l'intestin grêle est donc de 9 l/jour.

Histologie

La grande capacité d'absorption de l'intestin grêle est liée à sa structure, que l'on peut représenter comme une superposition de plis de plus en plus petits. De ce fait, la surface d'absorption réelle est fortement augmentée. On décrit ainsi:

a) les *valvules conniventes*, qui sont des replis transversaux de muqueuse intestinale de 1 à 2 cm de hauteur;

b) les *villosités intestinales*, qui sont des plis muqueux de 1 mm environ, plus nombreux dans le jéjunum que dans l'iléon. Ces villosités sont séparées par des cryptes, qui constituent la zone de germination des cellules intestinales. L'ensemble villosité-crypte forme l'unité fonctionnelle d'absorption.

c) les *microvillosités*, qui sont situées au pôle apical (luminal) de la cellule absorbante intestinale (entérocyte) et constituent la *bordure en brosse*. Ces microvillosités sont recouvertes d'un matériau fibrillaire riche en glycoprotéines, le *glycocalyx*, qui joue un rôle de filtre du contenu intestinal et participe à la constitution d'une *couche aqueuse non agitée*.

La superposition des valvules, villosités et microvillosités multiplie la surface d'absorption par 600, pour aboutir à une surface totale d'échange d'environ 200 m² (Fig. 8.24). L'absorption globale est très dépendante des villosités. En effet, la malabsorption est toujours présente en cas d'atrophie villositaire (ou maladie coéliqua); en revanche, une résection de l'intestin grêle laissant en place plus d'un mètre de jéjunum permet une absorption quasiment normale des principaux nutriments.

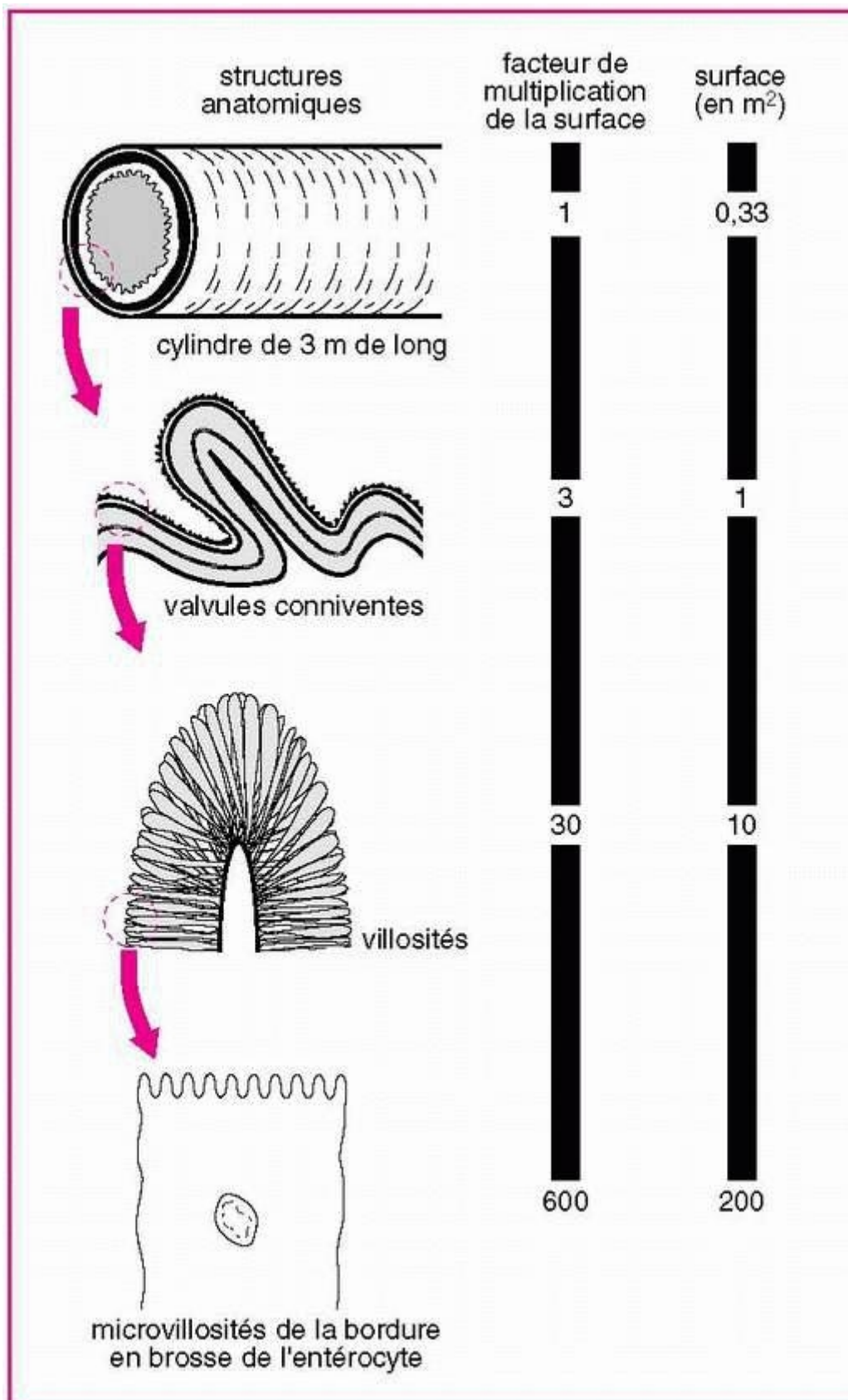


Figure 8.24 Structures anatomiques responsables d'un accroissement de la surface réelle d'absorption de la muqueuse intestinale. D'après Galmiche et Foin-Fortunet, 1979.

Muqueuse intestinale

Les vaisseaux sanguins et lymphatiques jouent un rôle important dans les mécanismes d'absorption et de sécrétion de l'intestin grêle.

Le débit sanguin intestinal représente 10% du débit cardiaque en situation basale. Ce débit est multiplié par 1,5 à 4 au moment de la digestion grâce à des phénomènes de vasodilatation résultant de l'influence probable d'amines libérées dans le contenu intestinal et de médiateurs paracrines et hormonaux. Le débit peut être diminué en cas de réduction volémique, afin de favoriser l'oxygénation d'autres tissus: cette vasoconstriction est sous la dépendance du système nerveux sympathique.

Au niveau des villosités, le sang est conduit par une artériole centrale vers un dense réseau capillaire sous-épithélial. Il en ressort par deux veinules. Cette circulation à contre-courant facilite les échanges avec l'épithélium. Le sang quitte l'intestin par le système porte et se dirige vers le foie, qui joue alors un rôle fondamental de stockage, de métabolisme et de redistribution des nutriments apportés par l'alimentation.

Les macromolécules lipidiques ne peuvent pas pénétrer dans les capillaires sanguins, du fait de leur taille et de leur faible hydrosolubilité; elles sont alors drainées par le système lymphatique.

Les capillaires lymphatiques débutent au niveau des villosités sous forme de vaisseaux borgnes (*chylifère central*). L'attachement entre les cellules de paroi du chylifère est très lâche, ce qui permet la pénétration des lipides excrétés hors de la cellule sous forme de *chylomicrons*. Dans les capillaires lymphatiques, les flux sont lents et le débit est faible, ce qui entraîne peu d'échanges. Les lymphatiques se drainent ensuite dans le *canal thoracique* qui se jette dans la circulation générale au niveau de la veine sous-clavière gauche: les chylomicrons évitent donc le premier passage hépatique.

Cellules épithéliales

Les plus nombreuses sont les cellules absorbantes ou *entérocytes*; elles proviennent des cellules indifférenciées situées dans les cryptes, et se différencient lors de leur migration vers le haut des villosités. Cette différenciation est surtout caractérisée par la polarisation de l'entérocyte: le pôle apical de la membrane plasmique est en effet constitué de microvillosités soutenues par une armature centrale de microfilaments d'actine et de myosine qui permet leurs mouvements. Cette bordure en brosse est riche en enzymes et en protéines de transport. La membrane basolatérale est pauvre en enzymes et contient des transporteurs différents de ceux de la membrane apicale. Des jonctions serrées séparent les membranes apicales et basolatérales et servent de liaison entre les cellules, et de séparation entre la lumière intestinale et l'espace intercellulaire. Ceci est physiologiquement important pour les échanges entre l'épithélium et le secteur vasculaire.

Le renouvellement des entérocytes est très rapide, de l'ordre de 5 à 6 jours, la desquamation cellulaire survenant dès la fin de la migration cellulaire le long des villosités (Fig. 8.25).

Les *cellules caliciformes* prédominent dans les cryptes, et sont spécialisées dans la synthèse du mucus. Sa libération dans la lumière intestinale se fait par l'intermédiaire de microvillosités.

Les *cellules de Paneth* se trouvent également au niveau des cryptes. Elles ont un renouvellement lent et produisent du *lysozyme*, enzyme spécialisée dans la dégradation des parois bactériennes.

Les *cellules endocrines* sont dispersées le long de l'intestin grêle, localisées dans les cryptes ou à la base des villosités. Ces cellules possèdent un pôle luminal riche en microvillosités, et un pôle basal contenant des granules sécrétoires. Il en existe plusieurs types, capables de *synthétiser différents médiateurs endocrines ou paracrines*, qui sont libérés au pôle basal de la cellule.

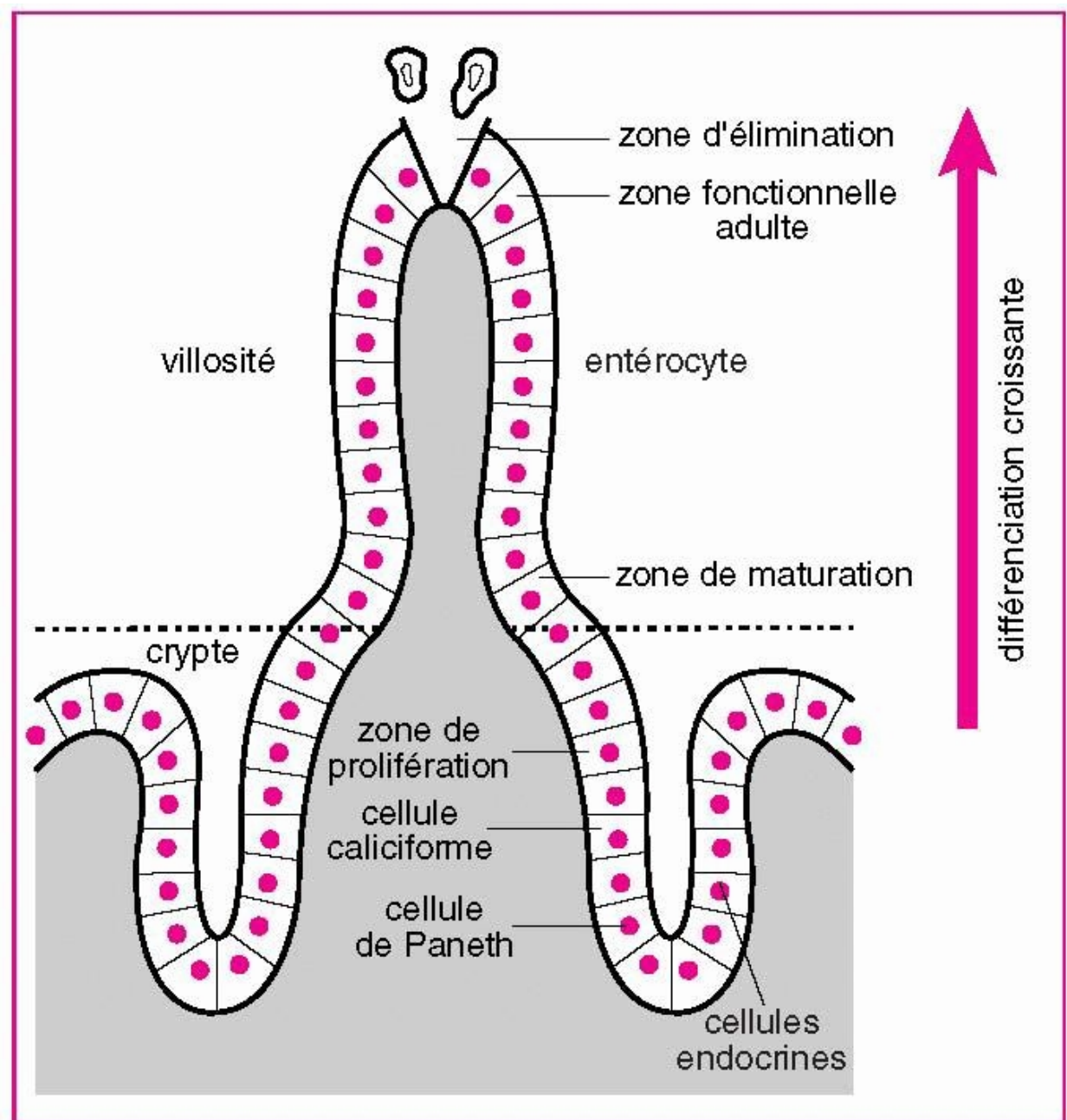


Figure 8.25 Prolifération, différenciation et transit de l'entérocyte dans la

muqueuse. D'après P. Meunier, Y. Minaire, R. Lambert. La Digestion. 2^e édition, Paris, Simep 1988; 93.

Cellules de la lamina propria

Le tissu conjonctif situé sous l'épithélium de revêtement constitue le chorion (ou lamina propria). Il contient une population hétérogène de cellules, qui participent essentiellement à la défense immunitaire de l'organisme.

Lymphocytes T et *plasmocytes* sont isolés ou organisés en amas (les plaques de Peyer), situés au voisinage des cryptes. L'appendice représente une volumineuse plaque de Peyer, riche en lymphocytes. Au niveau de l'intestin, les plasmocytes sécrètent des *IgA sécrétoires* qui sont rejetées dans la lumière intestinale (voir sécrétion salivaire). On trouve également dans le chorion des *mastocytes*, des *macrophages résidents*, ainsi que des *polynucléaires* qui peuvent infiltrer la paroi intestinale en cas d'inflammation ou d'infection.

Absorption des sucres

La ration alimentaire moyenne en Europe apporte environ 400 grammes de glucides par jour.

La plupart de ces glucides (80 %) est ingérée sous forme de hauts polymères du glucose, essentiellement les *amidons* (présents dans tous les aliments d'origine végétale), et les *celluloses* qui constituent les *fibres alimentaires*. Les 20% restants sont apportés par l'alimentation sous forme de *disaccharides* (saccharose, maltose, lactose). Seul le *fructose* est présent en petites quantités dans l'alimentation sous forme de monosaccharide.

La digestion des glucides débute dans la lumière intestinale sous l'action des *alpha-amylases salivaire et pancréatique*. Ces enzymes coupent les amidons au niveau des liaisons alpha 1-4 glucosidiques en oligosaccharides (comportant 4 à 5 résidus glucosyl) et en disaccharides. Du fait de sa structure (liaisons bêta 1-4 glucosidiques), la *cellulose est résistante* à l'action des amylases, et ne pourra être dégradée que partiellement par les cellulases microbiennes au niveau du côlon.

Les dimères et les oligosaccharides diffusent à travers le glycocalyx vers le pôle apical de l'entérocyte, où ils sont alors soumis à l'action des *disaccharidases de la bordure en brosse*. Il existe plusieurs types de saccharidases: la *saccharase isomaltase* est une enzyme présente en grande quantité, robuste et très polyvalente qui va hydrolyser le saccharose, le maltose et les oligosaccharides en glucose et fructose. La *lactase* est plus rare. Présente surtout chez le nourrisson, elle disparaît progressivement avec l'âge; elle n'agit que sur le lactose qu'elle transforme en galactose et glucose. Il existe d'autres enzymes relativement spécifiques.

Les glucides seront donc transformés essentiellement en trois hexoses (glucose, fructose et galactose) qui vont être absorbés soit par voie intercellulaire, soit par voie transcellulaire.

Les monosaccharides peuvent diffuser passivement par *voie intercellulaire* à travers les jonctions serrées, surtout au niveau de *l'intestin proximal*. Ce type

d'absorption passive se fait en fonction du gradient de concentration.

La régulation fine de l'absorption des glucides se fait grâce à des *protéines de transport* situées dans la membrane plasmique de l'entérocyte (Fig. 8.26).

Le glucose franchit le pôle apical de la cellule intestinale par l'intermédiaire d'une protéine de 75 kDa, le *cotransporteur Na⁺-glucose* dénommé *SGLUT1*. L'activité de ce transporteur est déterminée par la pompe Na⁺-K⁺ ATPase localisée sur la membrane basolatérale de l'entérocyte; cette pompe maintient un gradient électrochimique de Na⁺ à travers la membrane apicale en extrudant activement le Na⁺ hors de la cellule au pôle basolatéral. Ce type de transport du glucose est appelé *transport actif secondaire*, puisqu'il nécessite une consommation d'énergie pour le fonctionnement de la pompe Na⁺-K⁺ ATPase. Le glucose intracellulaire sort ensuite de la cellule par *diffusion facilitée* grâce à un deuxième transporteur du glucose localisé sur la membrane basolatérale de l'entérocyte (*GLUT2*).

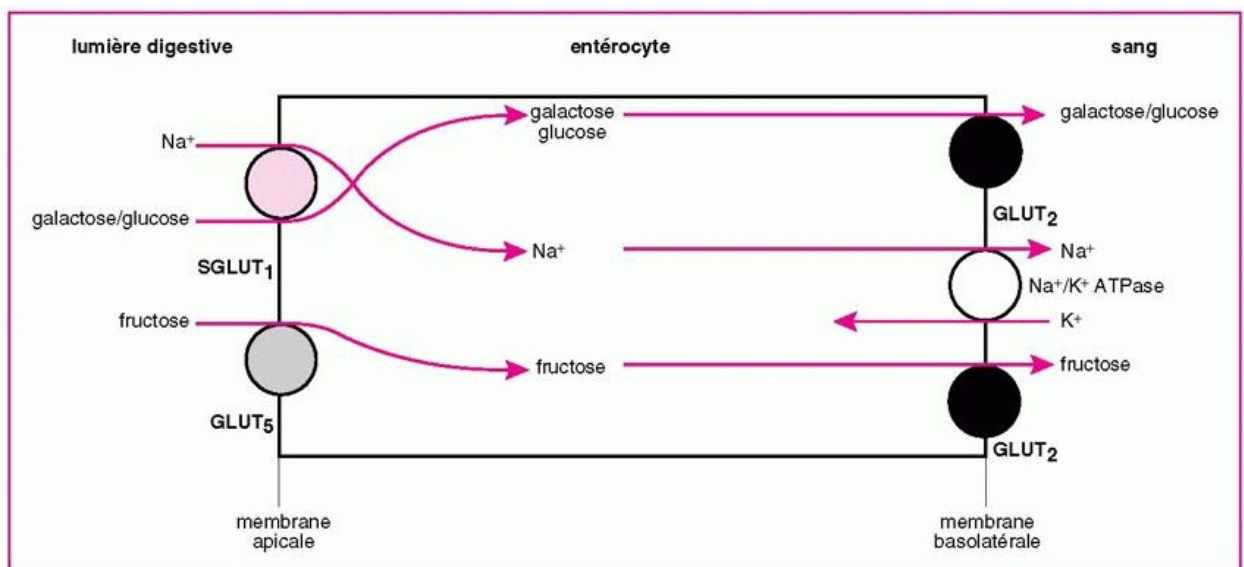


Figure 8.26 Principaux transporteurs des sucres au niveau de l'entérocyte (SGLUT₁, GLUT₂, GLUT₅).

SGLUT1 et GLUT2 ne sont pas spécifiques du glucose; le galactose suit en effet la même voie d'absorption.

Un *transporteur spécifique du fructose*, dénommé GLUT5, se trouve dans la membrane apicale. Le fructose est absorbé grâce à GLUT5 par *diffusion facilitée*, son transfert à travers la membrane basolatérale étant assuré comme pour le galactose et le glucose par GLUT2.

Il a été mis en évidence, chez des enfants souffrant d'une maladie congénitale rare caractérisée par une malabsorption du glucose et du galactose, une mutation sur le gène codant pour la synthèse de SGLUT1. Dans cette pathologie, l'absorption du fructose est normale, confirmant que cet ose est absorbé de façon différente.

Une partie du glucose peut être utilisée directement par l'entérocyte; la majorité

des monosaccharides ainsi absorbés traverse la cellule épithéliale et est drainée par voie sanguine. La veine porte draine l'ensemble du retour sanguin de l'intestin vers le foie. Celui-ci se charge du stockage des sucres sous forme de glycogène et de leur redistribution vers les autres organes.

L'absorption des sucres est à peu près totale dès la première moitié du jéjunum. La cellulose, ainsi que des amidons enserrés dans les végétaux, parviennent non digérés dans le côlon. Ces sucres sont alors métabolisés par la *flore bactérienne colique*, avec production d'*acides gras à chaîne courte*, d'hydrogène et de gaz carbonique.

Absorption des protéines

À la différence des glucides et lipides, dont le rôle principal est d'apporter l'énergie nécessaire au fonctionnement cellulaire, les protéines alimentaires fournissent l'azote indispensable à la *croissance et au renouvellement tissulaire*.

Protéines exogènes

Dans les pays occidentaux, les protéines alimentaires représentent 11 à 14% de la ration calorique, et l'ingestion quotidienne varie entre 70 et 100 g par jour. L'équilibre azoté est obtenu pour une ration de 0,5 à 0,7 g de protéines par kilo de poids, sauf dans certaines situations telles que la croissance, la grossesse et l'allaitement, où les besoins sont nettement accrus. La digestibilité des protéines alimentaires dépend de nombreux facteurs: l'origine animale (protéines les plus digestibles et les mieux équilibrées en acides aminés) ou végétale, le type de protéines, les modes de cuisson et de conservation des aliments.

Protéines endogènes

La lumière intestinale contient également des protéines endogènes, qui sont les enzymes et les glycoprotéines contenus dans les sucs salivaire, gastrique, pancréatique et intestinal (35 g/jour), ainsi que les protéines de la bile (10 g/jour). La desquamation cellulaire due au renouvellement rapide de l'épithélium intestinal apporte environ 30 g par jour de protéines.

Digestion luminale

La digestion intraluminaire des protéines est effectuée grâce aux enzymes gastriques (pepsine) et pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, élastase, carboxypeptidases). Cette digestion très incomplète va produire des acides aminés libres, mais surtout des peptides de taille très variable.

Digestion entérocytaire

Dans l'intestin grêle, la digestion se poursuit au niveau de la bordure en brosse des entérocytes. Ils contiennent un très grand nombre de *peptidases*, aussi bien dans la bordure en brosse que dans le cytoplasme. Ces enzymes coupent les oligopeptides et les protéines non digérées en *acides aminés, di- et tripeptides*, qui peuvent alors être absorbés à travers la membrane plasmique de l'entérocyte.

Absorption intestinale

L'absorption des protéines se fait essentiellement dans l'intestin grêle; cependant, le côlon possède une certaine capacité d'absorption des peptides et des acides aminés.

Du fait des caractéristiques physicochimiques très variables des différents peptides, de nombreux systèmes de transport sont nécessaires, faisant de l'absorption intestinale des protéines un phénomène assez complexe. Les acides aminés et les oligopeptides sont absorbés selon des mécanismes très différents. Il est intéressant de noter que les systèmes d'absorption des acides aminés et des peptides se trouvent surtout dans la portion de l'intestin grêle où leur concentration luminale est la plus élevée, c'est-à-dire l'intestin proximal pour les petits peptides et l'intestin distal pour les acides aminés.

Absorption des acides aminés

Au cours des dix dernières années, pas moins de sept systèmes de transport ont été identifiés au niveau de la bordure en brosse. Leur spécificité pour les différents acides aminés est variable (Fig. 8.27).

On distingue des systèmes qui sont *dépendants du gradient de Na^+* transmembranaire (transport actif secondaire), et des *systèmes indépendants du Na^+* (diffusion facilitée).

Absorption des oligopeptides

Il existe un système de *transport spécifique* pour les oligopeptides, qui concerne essentiellement les di- et les tripeptides. Ce mécanisme, qui nécessite de l'énergie, est indépendant du Na^+ et cependant électrogénique. Ce transport dépend en fait d'un gradient de H^+ : c'est donc un *cotransporteur H^+ -peptide*. Ce gradient H^+ dépend de l'existence du gradient Na^+ , et donc de l'activité de la pompe Na^+-K^+ . Ce transporteur de peptide peut donc être considéré comme un transport actif tertiaire (Fig. 8.28).

Devenir intracellulaire des peptides et acides aminés

Les peptides absorbés dans l'entérocyte sont hydrolysés par les *peptidases intracellulaires* en acides aminés.

Les acides aminés sont en majorité (90%) rejetés dans le sang portal, par l'intermédiaire de transporteurs situés au niveau de la membrane basolatérale. Il s'agit de *systèmes de transport indépendants du Na^+* ; il faut signaler l'existence de transporteurs Na^+ -dépendants, dont le rôle est plutôt de faire rentrer les acides aminés du sang dans l'entérocyte. Enfin, un certain nombre d'acides aminés sont directement utilisés dans l'entérocyte. La glutamine, le glutamate, l'aspartate et l'arginine sont les acides aminés les plus utilisés par l'entérocyte.

L'importance des systèmes d'absorption des oligopeptides est actuellement mieux appréciée. En nutrition entérale, l'apport protéique sous forme de petits peptides plutôt que d'acides aminés facilite l'absorption et permet de diminuer l'osmolarité des solutions. Certains acides aminés insolubles ou instables en solution peuvent être administrés et absorbés sous forme de di- ou tripeptides. D'un point de vue pharmacologique, l'absorption de substances peptidiques

comme les β -lactamines (antibiotiques) dépend entièrement du système de transport peptidique. Ce système est primitif du point de vue de l'évolution; il est présent chez les microorganismes. Il est plus robuste que ceux assurant le transport des acides aminés; il reste en effet fonctionnel plus longtemps en cas d'atteinte intestinale inflammatoire ou infectieuse.

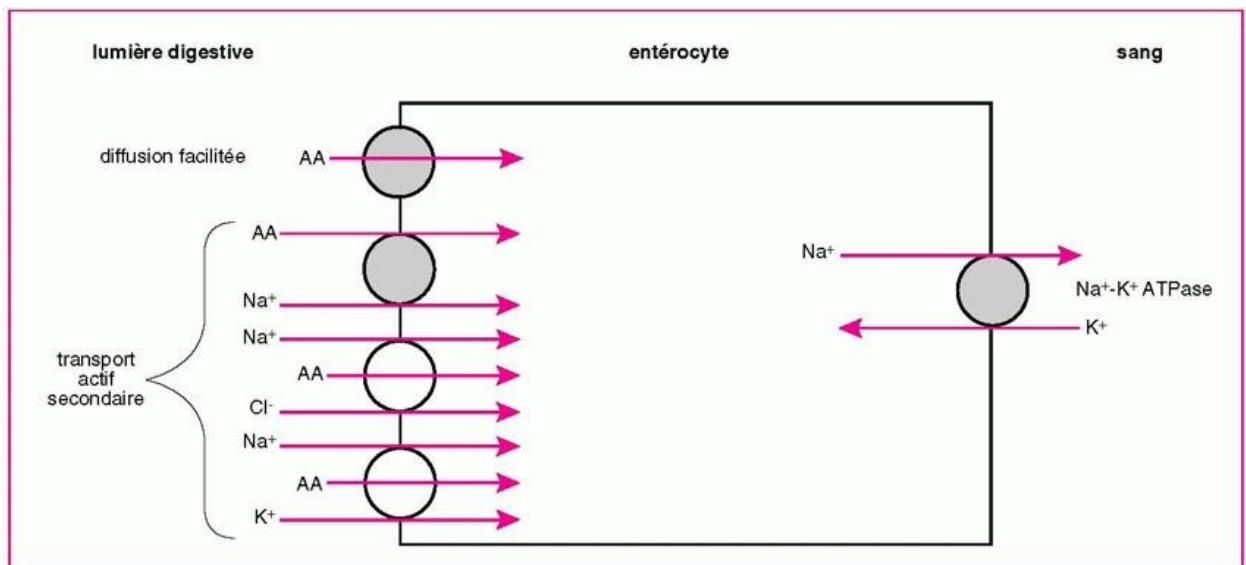


Figure 8.27 Systèmes transporteurs des acides aminés (AA). Le gradient de Na⁺ créé par la pompe Na⁺-K⁺ ATPase de la membrane basolatérale permet l'entrée des AA au pôle apical, couplée au Na⁺ (+ K⁺ et Cl⁻). Il existe également des transporteurs indépendants du Na⁺.

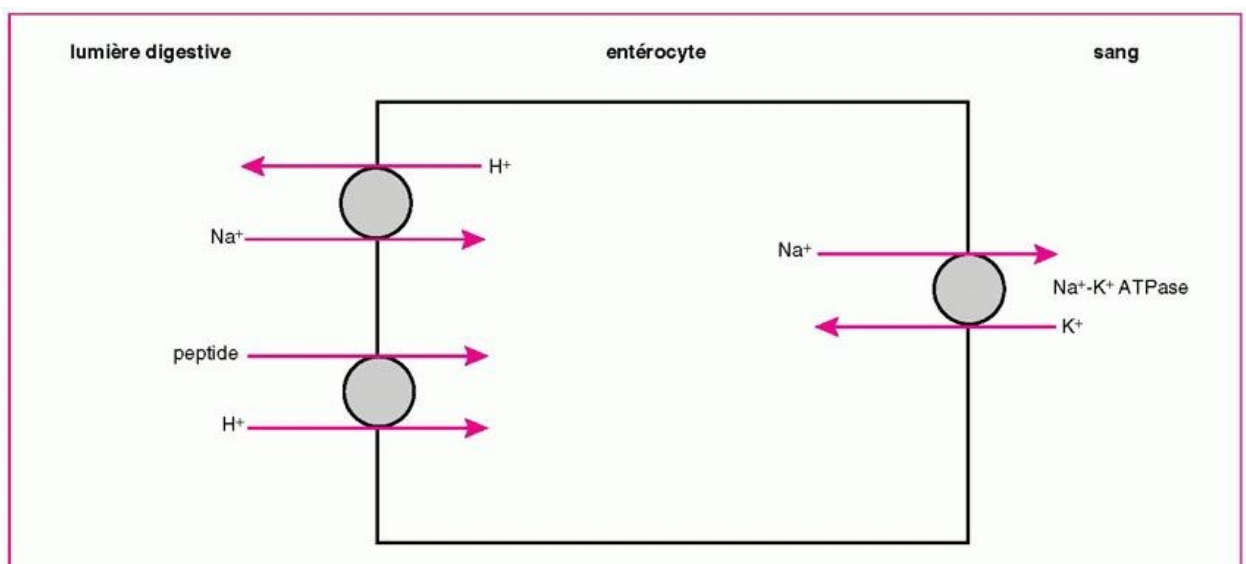


Figure 8.28 Transporteur des oligopeptides. Le gradient de Na⁺ créé par la pompe Na⁺-K⁺ ATPase à travers la membrane basolatérale est transformé en gradient de H⁺ au niveau de la membrane apicale par un échangeur Na⁺-H⁺. Ce gradient de H⁺ permet l'entrée des oligopeptides par un symport H⁺-peptide.

Absorption des lipides

La ration alimentaire occidentale apporte entre 60 et 150 g de lipides par jour, qui peuvent constituer jusqu'à 50% de la ration calorique. Les *triglycérides* représentent 80% des lipides ingérés, le reste étant constitué de phospholipides et de cholestérol.

Digestion intraluminale

La digestion des *triglycérides* débute dans l'estomac, sous l'action de la *lipase gastrique*. Cette lipase est active en milieu acide, son substrat préférentiel étant les triglycérides à chaîne moyenne (TCM). Les mouvements de brassage de l'estomac favorise l'émulsion des graisses, étape essentielle avant l'hydrolyse enzymatique. 20 à 30% des triglycérides sont hydrolysés dans l'estomac en diacylglycérols et acides gras.

Les triglycérides passent dans l'intestin grêle sous forme de gouttelettes lipidiques de 0,5 µm de diamètre. Leur hydrolyse se poursuit sous l'action de la *lipase pancréatique*, active à l'interface des surfaces aqueuses et huileuses, d'où l'importance de l'émulsion et de la formation des micelles (voir infra). La lipase pancréatique se fixe sur les micelles par l'intermédiaire d'un cofacteur, la *colipase* également produite par le pancréas. Des acides gras et des monoacylglycérols (MG) sont alors formés.

La digestion des *phospholipides* survient uniquement dans l'intestin grêle, après intégration dans les micelles. La *phospholipase A2*, d'origine pancréatique, hydrolyse les phospholipides en lysophospholipides qui sont ensuite absorbés par l'entérocyte.

Les *esters de cholestérol* doivent être hydrolysés avant d'être absorbés sous forme de cholestérol libre. Cette hydrolyse est effectuée par la *cholestérol estérase pancréatique*, qui agit également sur les triglycérides et les phospholipides.

Les *sels biliaires* sont indispensables pour la digestion des lipides: au-dessus d'une concentration critique, ils forment des amas moléculaires (micelles) dans lesquels viennent se réunir acides gras, cholestérol et MG pour former des micelles mixtes. Ces micelles, de taille beaucoup plus réduite que les gouttelettes d'émulsion lipidique, sont indispensables au franchissement par les lipides de la couche aqueuse non agitée qui recouvre la bordure en brosse des entérocytes.

À côté des micelles, il faut noter l'existence de vésicules unilamellaires (liposomes) plus volumineuses, contenant des lipides sous forme de cristaux liquides et qui participent également au franchissement par les lipides de la couche aqueuse non agitée.

Pénétration et transformation dans l'entérocyte

Une fois au contact de la bordure en brosse, les acides gras, les monoacylglycérols et les lysophospholipides pénètrent dans l'entérocyte par *diffusion passive*. L'absorption du cholestérol par l'entérocyte est un phénomène spécifique, énergie-dépendant: le cholestérol libre est estérifié dans la membrane plasmique avant d'être hydrolysé à nouveau et libéré dans

le cytoplasme.

Après leur pénétration dans l'entérocyte, les produits de la digestion lipidique migrent vers le réticulum endoplasmique, probablement en se liant à des protéines de transport: *fatty acid binding protein* (FABP) pour les acides gras, et *protéine de transport des stérols* pour le cholestérol.

Les triglycérides sont resynthétisés dans le réticulum endoplasmique à partir des acides gras et des monoacylglycérols sous l'action du complexe enzymatique *triglycéride synthase*. En cas de carence d'apport en monoacylglycérols (en cas de jeûne par exemple), les triglycérides sont synthétisés, notamment dans les entérocytes des cryptes, à partir du glycérol par la voie de l'alpha-glycérophosphate.

Les lysophospholipides et le cholestérol sont ré-estérifiés dans le cytosol avant de pénétrer dans le réticulum endoplasmique ou d'être incorporés dans les membranes cellulaires.

Dans le réticulum endoplasmique, les molécules lipidiques vont être assemblées en lipoprotéines, par liaison avec les apoprotéines. Deux types de lipoprotéines sont assemblées dans l'entérocyte: 1) les *chylomicrons*, volumineuses structures lipoprotéiques de 100 à 500 nm de diamètre, qui contiennent 95% de triglycérides et seulement 2% de protéines (surtout apoA et apoB); 2) les *VLDL* (*very low density lipoprotein*), de 30 à 80 nm de diamètre, qui contiennent 60% de triglycérides, 15% de cholestérol, 15% de phospholipides et 10% d'apoprotéines (apoA et apo B). Les chylomicrons sont synthétisés exclusivement par l'entérocyte, alors que les VLDL sont fabriqués également par le foie.

L'élaboration des chylomicrons et des VLDL est achevée dans l'appareil de Golgi, avant de traverser la membrane basolatérale de l'entérocyte par exocytose. Les VLDL rejoignent le sang portal, alors que les chylomicrons, du fait de leur taille et de leur forte teneur lipidique, rejoignent la circulation générale par le système lymphatique et le canal thoracique.

Du fait de la multiplicité des mécanismes impliqués dans la digestion des lipides, la *malabsorption des lipides est plus fréquente* que celle des glucides ou des protéines.

En cas d'apport de lipides supérieur à 300 g par jour, les systèmes de digestion et d'absorption des graisses sont saturés, entraînant une malabsorption obligatoire des graisses.

Un débit fécal des graisses supérieur à 7 g/jour, pour un apport alimentaire normal définit la stéatorrhée, qui peut être observée en cas d'insuffisance pancréatique (déficit en lipase) ou d'insuffisance hépatique (déficit en sels biliaires). Une diminution de la surface d'absorption entérocytaire donnera rapidement une stéatorrhée, de même qu'un défaut de drainage par compression ou altération du système lymphatique.

Absorption des vitamines liposolubles

Les vitamines A, D, E et K sont liposolubles et apportées avec la ration lipidique de l'alimentation. La malabsorption lipidique peut donc entraîner la survenue d'une carence vitaminique et de ses conséquences cliniques.

La *vitamine A* est indispensable à la croissance, la différenciation cellulaire et la vision. Elle est apportée par l'alimentation sous forme estérifiée (rétinyl esters) ou sous forme de caroténoïdes (provitamines A dont le principal est le β -carotène). Les végétaux, le foie, le lait entier et le poisson sont riches en vitamine A.

Les caroténoïdes sont absorbés par diffusion passive; les esters de rétinol sont hydrolysés, fixés dans les micelles et absorbés par diffusion facilitée. Dans l'entérocyte, le rétinol et les caroténoïdes sont ré-estérifiés et passent dans la circulation générale par les chylomicrons, avant d'être stockés dans le foie.

Les *vitamines E et K* sont absorbées de la même façon que la vitamine A. La vitamine E est un agent essentiel à la protection cellulaire, par fixation des radicaux libres. La vitamine K est indispensable à la synthèse hépatique des facteurs de coagulation du complexe prothrombinique (facteurs II, VII et X, mais pas le facteur V).

La *vitamine D* est apportée par les végétaux, sous forme de cholécalciférol (vitamine D3) et d'ergocalciférol (vitamine D2); son mécanisme d'absorption est identique à celui de la vitamine A. Les formes actives de vitamine D sont obtenues après hydroxylation dans le foie et le rein. La vitamine D est également synthétisée *de novo* dans la peau sous l'influence des rayonnements UV. La vitamine D est nécessaire à l'absorption intestinale et à la fixation osseuse du calcium.

Absorption des vitamines hydrosolubles

La vitamine C est absorbée, comme le glucose, par un *symport* Na^+ -vitC. Les capacités d'absorption sont telles qu'il n'existe jamais de carence d'absorption.

Les *vitamines B₁, B₂ et B₆* sont apportées essentiellement par les aliments protéiques. Leurs mécanismes d'absorption sont différents, et une carence de ces trois vitamines est le fait soit d'une carence d'apport, soit d'une malabsorption globale des protéines.

La *vitamine B₁₂* est indispensable à l'érythropoïèse; elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes moléculaires appelées cobalamines (Cb), car elles contiennent en leur centre un atome de cobalt. La synthèse de vitamine B₁₂ est réalisée uniquement par les microorganismes; les sources alimentaires de *vitamine B₁₂* chez l'homme sont les protéines de la viande et du lait.

L'absorption de la *vitamine B₁₂* est un processus complexe: l'absorption quotidienne est faible, de 1 à 1,5% de la dose ingérée. La *vitamine B₁₂* est tout d'abord hydrolysée à partir des protéines alimentaires sous l'action de la pepsine et de l'acidité gastrique. En milieu acide, la *vitamine B₁₂* se lie à l'*haptocorrine* (Hc): le complexe passe alors dans le duodénum, où l'haptocorrine sera dégradée par hydrolyse pancréatique.

Dans le duodénum, où le *pH* est neutre, la vitamine B₁₂ va se lier au *facteur intrinsèque* (FI), synthétisé par les cellules pariétales gastriques. Ce complexe vitB₁₂-FI est absorbé au niveau de l'iléon en présence de bile, par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. Vitamine B₁₂ et facteur intrinsèque sont internalisés par la bordure en brosse iléale: le découplage se fait dans la cellule, probablement dans les lysosomes en milieu acide. La sortie vers le sang se fait après liaison avec une protéine de transport, la *transcobalamine II* (TCII). Ce complexe TCII-vitB₁₂ est ensuite capté par un récepteur spécifique, exprimé par toutes les cellules de l'organisme.

Du fait des nombreux systèmes mis en jeu pour l'absorption de la vitamine B₁₂, sa malabsorption est multifactorielle: déficit en FI (gastrite atrophique, gastrectomie totale), insuffisance pancréatique, syndrome de Zollinger-Ellison (acidité du pH intestinal empêchant la liaison vitB₁₂-FI), pullulation microbienne intestinale (métabolisme de la vitamine B₁₂ par les bactéries), pathologie iléale (diminution de l'absorption vitB₁₂-FI).

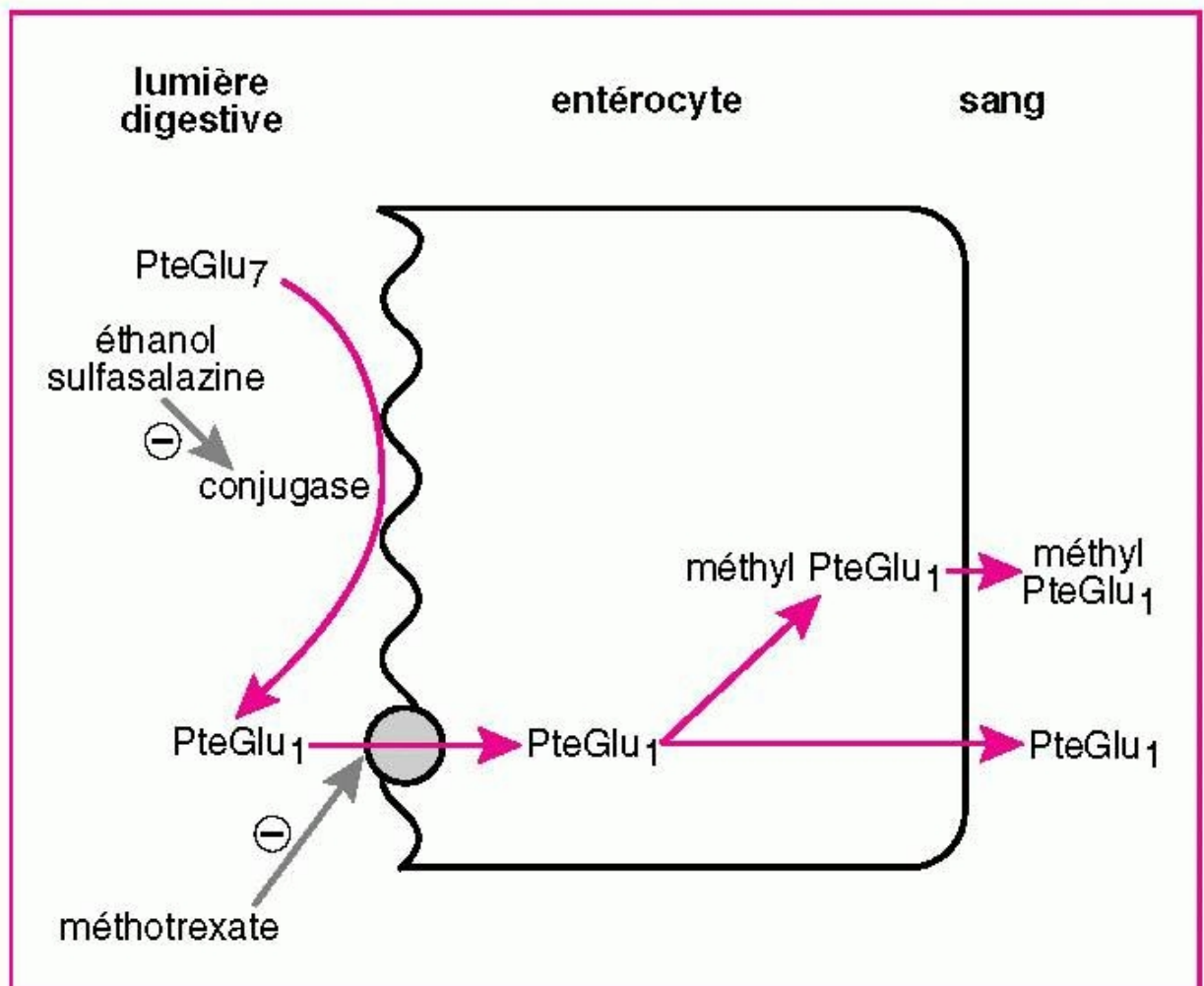


Figure 8.29 Absorption intestinale des folates. La conjugase coupe spécifiquement les liaisons γ -polyglutamate, permettant l'absorption du pteroyl monoglutamate (Pte Glu₁) par un transporteur spécifique. L'absorption des folates peut être inhibée par l'éthanol et la sulfasalazine (qui inhibent la

conjugase) ou le méthotrexate, par antagonisme compétitif du transporteur de Pte Glu1.

Les folates sont également indispensables pour l'érythropoïèse, en association avec la vitamine B₁₂. Contrairement à celle-ci, les réserves sont faibles mais l'absorption quotidienne est largement excédentaire. L'acide folique ou *acide ptéroylglutamique* se trouve surtout dans les végétaux, où il existe sous forme de ptéroylpenta-(ou hepta-) glutamate. Cette molécule est la seule à posséder une chaîne gammapolyglutamate, qui nécessite une enzyme spécifique pour son hydrolyse, la *conjugase* (Fig. 8.29). Cette enzyme est présente dans la bordure en brosse de l'entérocyte, et dans les lysosomes. La conjugase coupe les ptéroylheptaglutamates en ptéroylmonoglutamates. Son action est inhibée par l'éthanol et la sulfasalazine. L'absorption de l'acide folique, sous forme de ptéroylmonoglutamate, se fait surtout au niveau du jéjunum proximal, par un transport saturable, qui reconnaît d'autres substrats comme le méthotrexate et les dihydrofolates. L'acide folique est rejeté dans le sang portal soit directement, soit après méthylation.

Transport intestinal de l'eau et des électrolytes

L'intestin est le siège de très importants transferts d'eau et d'ions. Ceux-ci sont bidirectionnels. Il existe un *flux entrant* (Fe) de la lumière intestinale vers la cellule, et un *flux sortant* (Fs) du milieu intérieur vers la lumière digestive. Le *flux net* (Fn) est la différence entre Fe et Fs: en situation physiologique, Fe et Fs sont très importants en volume, mais la résultante Fn est habituellement faible. L'importance de l'absorption et de la sécrétion intestinale de l'eau et des électrolytes sert en fait à maintenir stable la composition des liquides du milieu intérieur en fonction des apports exogènes.

Sodium

Les quantités de Na⁺ traversant le tube digestif sont importantes: entre 700 et 800 mmoles de Na⁺ arrivent chaque jour dans la partie supérieure de l'intestin, provenant de l'alimentation et surtout du Na⁺ sécrété dans la salive, la bile, les sucs gastriques et pancréatiques. À l'inverse, seulement 5 mmoles de Na⁺ sont éliminées dans les selles par jour. Les phénomènes d'absorption prédominent donc. Dans le duodénum, l'absorption est massive et se fait essentiellement par voie intercellulaire selon le gradient osmotique. Ce mécanisme est peu régulé. Dans le jéjunum proximal, le Na⁺ est absorbé par voie *intercellulaire* et par voie *transcellulaire*, par l'intermédiaire des symports glucose-Na⁺ et acides aminés (ou peptides)-Na⁺. Au niveau de l'intestin grêle distal et du côlon proximal, l'absorption du Na⁺ se fait essentiellement par transport actif, grâce à deux pompes couplées (Na⁺-H⁺ et Cl⁻-CO₃H⁻) qui assurent un transport neutre de NaCl. Ce système est fondamental dans le maintien de l'homéostasie, car il permet l'absorption du Na⁺ et du Cl⁻ et l'élimination de H⁺ et des bicarbonates.

Potassium

Le système d'absorption du K⁺ est moins économe que celui du Na⁺. En effet, malgré des apports quotidiens plus faibles (120 mmol/jour), l'élimination de K⁺

dans le contenu fécal est le double de celle de Na^+ (10 mmol/jour). L'absorption est essentiellement passive dans l'intestin grêle; dans le côlon sigmoïde et le rectum, il existe une pompe K^+-H^+ ATPase qui absorbe le K^+ de façon active et participe au maintien de l'équilibre acido-basique de l'organisme. Il existe également une sécrétion active de K^+ au niveau du côlon.

Bicarbonates

L'absorption de CO_3H^- est basée sur l'économie des échanges bicarbonatés, et favorise le recyclage des bicarbonates sécrétés dans la bile et le suc pancréatique. Dans l'intestin proximal, les ions CO_3H^- se neutralisent avec les ions H^+ gastriques, produisant ainsi du CO_2 qui diffuse très facilement dans l'épithélium intestinal. Dans l'intestin distal, le CO_3H^- est absorbé ou sécrété de façon active, par des pompes $\text{Cl}^- - \text{CO}_3\text{H}^-$ couplées au transport $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ ou indépendantes du Na^+ .

Chlore

Le chlore suit globalement les mouvements du Na^+ : l'absorption est passive dans l'intestin proximal, et active dans l'intestin distal, sous l'action de pompes $\text{Cl}^- - \text{CO}_3\text{H}^-$ couplées au transport $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ ou indépendantes du Na^+ . Le chlore peut être sécrété activement dans la lumière intestinale, par un canal spécifique du Cl^- localisé dans la membrane apicale. L'ouverture de ces canaux chlorés est dépendante de l'augmentation de la concentration intracellulaire en AMP cyclique, elle-même déterminée par l'activation des protéines G membranaires.

En pathologie, un exemple d'hyperactivation de ce système est la diarrhée sécrétoire du choléra. *Vibrio cholerae* sécrète une exotoxine qui induit une altération chimique de la protéine G, aboutissant à son activation prolongée. La protéine G ainsi activée stimule l'adénylyl cyclase qui augmente la concentration intracellulaire d'AMPc qui, à son tour, provoque l'ouverture prolongée des canaux chlorés de la membrane apicale. La sécrétion accrue de chlore qui en résulte augmente le flux sortant d'eau et provoque la diarrhée hydrique majeure caractéristique du choléra. La guérison n'est obtenue que lorsque la desquamation cellulaire permet l'élimination de la toxine et des cellules porteuses de protéines G altérées.

Eau

Les mouvements d'eau à travers l'épithélium intestinal sont passifs, et suivent les mouvements d'ions et de nutriments, afin de maintenir l'équilibre osmotique. Quantitativement, les mouvements d'eau sont très importants: il se déverse quotidiennement au niveau de l'angle de Treitz environ 10 litres d'eau provenant de l'alimentation et des sécrétions digestives, alors que le débit d'eau par la valvule iléocœcale est de seulement 1 l par jour, grâce à une absorption de 9 litres d'eau par jour dans l'intestin grêle. De la même façon, la réabsorption colique est de 0,9 litre par jour pour maintenir un débit fécal de l'ordre de 100 ml par jour.

Contrôle des mouvements hydroélectrolytiques

Les transferts importants d'ions et d'eau à travers l'épithélium intestinal sont contrôlés par de nombreux facteurs muqueux, nerveux, hormonaux, luminaux et systémiques.

Dans la paroi intestinale, les *capillaires* sanguins et lymphatiques modifient les mouvements hydroélectrolytiques par l'effet de variations du flux sanguin muqueux, de la perméabilité capillaire, des pressions osmotiques et hydrostatiques, ainsi que par l'existence d'un contre-courant dans l'axe des villosités. La *motricité intestinale* coordonne la contraction des muscles lisses en fonction des flux ioniques. Un grand nombre de médiateurs solubles peuvent moduler les mouvements hydroélectrolytiques. On distingue des médiateurs prosécrétoires et des médiateurs proabsorptifs (Tab. 8.1). Ces médiateurs sont produits soit par les cellules endocrines de l'épithélium intestinal ou par les mastocytes de la lamina propria, soit par le système nerveux autonome. Le système sympathique stimule l'absorption d'eau et de sodium, par l'intermédiaire de récepteurs α_2 -adrénergiques situés sur la membrane basolatérale de l'entérocyte. Le système parasympathique stimule la sécrétion de chlore par l'intermédiaire de récepteurs entérocytaires muscariniques. Les systèmes sympathiques et parasympathiques interagissent également avec les plexus du système nerveux entérique qui peuvent libérer des médiateurs pro-sécrétoires et pro-absorptifs.

Ces médiateurs, qu'ils soient d'origine endocrine ou nerveuse, sont produits en réponse à des facteurs luminaux, *physiques* (qualité des aliments, distension intestinale) ou *chimiques* (pH, sucres, acides aminés, graisses), ou à des *facteurs systémiques* (pH sanguin, osmolarité, volume plasmatique). Le *système nerveux central* peut modifier, en plus des sécrétions hormonales, l'absorption et la sécrétion intestinale, en modulant l'activité du système nerveux autonome.

Origine des médiateurs	pro-sécrétoires	pro-absorptifs
<i>cellules endocrines épithéliales</i>	sérotonine gastrine neurotensine	somatostatine
<i>cellules lamina propria</i>	métabolites acide arachidonique histamine PAF, bradykinine	
<i>neurones entériques</i>	acétylcholine, substance P sérotonine VIP	noradrénaline neuropeptide Y
<i>sang</i>	VIP calcitonine peptide atrial natriurétique	adrénaline corticoïdes aldostérone angiotensine

Absorption du calcium

Les apports quotidiens de calcium varient entre 400 et 1 000 mg, contenus dans les produits laitiers et les végétaux (sels peu solubles). Une partie du calcium présent dans la lumière intestinale est d'origine endogène, provenant de la salive, des sécrétions pancréatiques et de la desquamation cellulaire.

L'acide chlorhydrique gastrique permet la solubilisation du calcium présent dans les végétaux sous forme de CaCl_2 . Dans l'intestin grêle, le maintien du calcium en solution dépend du pH (acide), de la présence de sucres (glucose, lactose) et d'acides aminés (lysine, arginine); l'alcalinisation du pH, et la présence d'oxalate, de phosphates organiques non absorbés et de fibres végétales diminuent au contraire la solubilité et l'absorption du calcium.

Le calcium est absorbé essentiellement dans le duodénum, par voie *transcellulaire*. La traversée de la bordure en brosse se fait par *transport facilité*, selon un gradient de concentration dépendant de la concentration cytosolique en Ca binding protein (CaBP), protéine de liaison du Ca^{2+} à l'intérieur de la cellule, et de l'extrusion active du calcium au pôle basal de l'entérocyte par une Ca^{2+} ATPase et un échangeur $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$. Ce mécanisme est saturable et *vitamine D-dépendant*, la 1,25 diOHvitD₃ régulant la synthèse de la CaBP. Il existe également une absorption du calcium par voie *intercellulaire indépendante de la vitamine D*. Elle prédomine au-delà du duodénum.

Absorption du fer

L'intestin est la seule porte d'entrée et le principal organe d'excrétion du fer hors de l'organisme. L'organisme humain contient 4 à 5 grammes de fer, dont plus de la moitié dans l'hémoglobine. Les pertes obligatoires sont d'environ 1 mg par jour chez l'homme, dont 0,6 mg dans les selles par desquamation de l'épithélium intestinal, 0,3 mg par la peau et 0,1 mg dans les urines. Chez la femme en période d'activité génitale, il s'ajoute 0,4 à 0,8 mg/jour de déperdition en fer pendant les règles.

Les besoins quotidiens en fer sont donc d'environ 1 mg par jour; l'absorption du fer alimentaire n'étant que de 3 à 15 %, les apports journaliers nécessaires doivent être de 10 à 15 mg pour l'homme et de 18 mg pour la femme.

Dans l'alimentation, le fer se trouve sous forme de fer ferrique (Fe^{3+}), peu soluble et donc non absorbé, de fer ferreux (Fe^{2+}) plus soluble et donc mieux absorbé, et enfin de fer lié à l'hème, dont l'absorption est la plus efficace. La viande et le poisson constituent donc les meilleures sources de fer, lié à l'hème de l'hémoglobine et la myoglobine. La biodisponibilité du fer et son absorption sont augmentées par l'acidité du pH, la présence de vitamine C, qui réduisent le Fe^{3+} en Fe^{2+} , d'acides aminés et de petits acides organiques (lactate, pyruvate) qui chélatent le fer. Le pH alcalin, l'oxalate et les phytates diminuent la solubilité et l'absorption du fer. La présence d'une réductase ferrique sur la bordure en brosse entérocytaire augmente également la réduction du Fe^{3+} en Fe^{2+} .

L'absorption du fer se fait surtout au niveau du duodénum, par deux mécanismes différents selon qu'il est libre ou lié à l'hème.

L'absorption du *fer non lié à l'hème* se fait au pôle apical de l'entérocyte par liaison à des *récepteurs spécifiques*. Dans le cytosol, le fer non lié à l'hème se lie à la *ferritine*, protéine de stockage intracellulaire: cette liaison stimule l'expression de *récepteurs à la transferrine* sur la membrane basolatérale. Ces récepteurs favorisent la sortie du fer qui se fixe sur *l'apotransferrine sérique* pour donner une molécule de transferrine saturée en fer. Le *fer lié à l'hème* traverse la bordure en brosse soit directement du fait de la forte liposolubilité de la molécule, soit grâce à un transporteur spécifique de l'hème. Dans le cytosol, le fer, libéré de l'hème sous l'action de *l'hème oxygénase*, se fixe alors sur la *ferritine*. En fonction des besoins de l'organisme, le fer est ainsi soit délivré dans la circulation sanguine par fixation à la transferrine, soit éliminé dans la lumière intestinale par desquamation de l'entérocyte.

Motricité de l'intestin grêle

La motricité de l'intestin grêle lui permet d'assurer ses fonctions de digestion et d'absorption en:

- favorisant le *mélange des aliments* avec les sécrétions digestives;
- facilitant le *contact* entre la muqueuse et le chyme;
- *propulsant* le contenu intestinal en direction du côlon.

La motricité est différente en période digestive (postprandiale) et en période inter-digestive (à jeun).

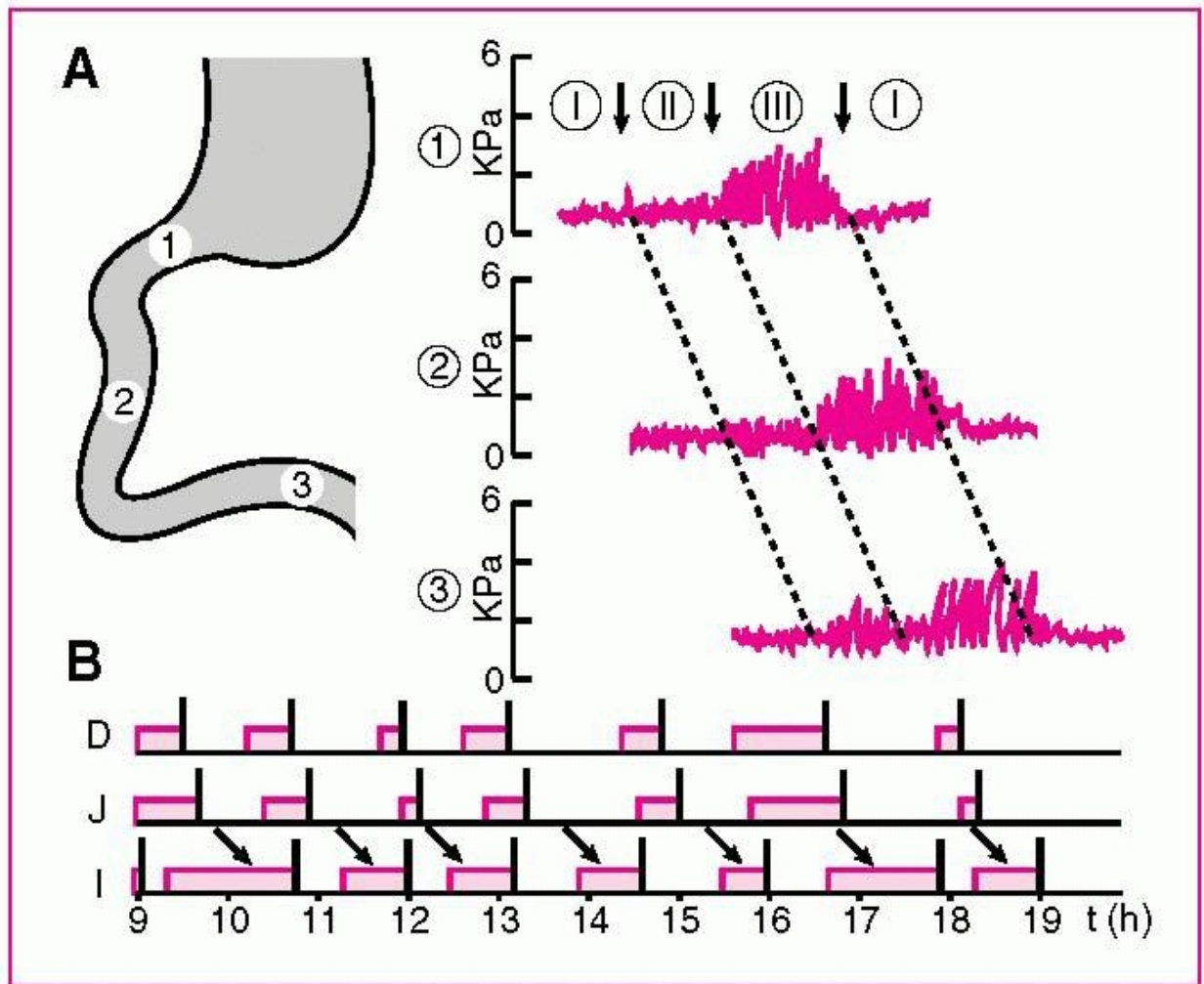


Figure 8.30 Le complexe moteur migrant (CMM). A. enregistrement manométrique dans le premier (1), le deuxième (2) et le troisième (3) duodénum. B. représentation diagrammatique du CMM. (D: duodénum; J: jéjunum; I: iléon). D'après P. Meunier, Y. Minaire, R. Lambert. *La Digestion*. 2^e édition, Paris, Simep 1988; 164.

En période inter-digestive, l'intestin grêle est le siège d'une activité mécanique intermittente qui se propage tout le long de l'organe et se répète selon un cycle régulier. Ce phénomène, appelé *complexe moteur migrant* (CMM), débute théoriquement au niveau du pacemaker gastrique, franchit le pylore et se propage jusqu'à la valvule iléocœcale en 90 à 120 minutes. Le CMM se décompose en 3 phases (Fig. 8.30):

- phase I: cette période de 35 à 65 minutes se caractérise par l'absence d'activité contractile;
- phase II: c'est une phase d'activité irrégulière, de 25 à 60 minutes, avec une augmentation progressive du nombre et de l'amplitude des potentiels d'action;
- phase III: cette phase brève (5 à 10 minutes) est caractérisée par une activité contractile régulière et propagée.

D'un point de vue fonctionnel, le CMM permet de vider l'intestin grêle des

résidus alimentaires et d'éviter sa colonisation par les bactéries d'origine colique.

En période digestive, le cycle du CMM s'interrompt immédiatement, et laisse place à une activité contractile continue et irrégulière, semblable à la phase II du CMM. Cette activité motrice est un mélange de *contractions segmentaires* et *péristaltiques*, permettant le brassage des aliments et leur propulsion aborale.

Le contrôle nerveux et hormonal de la motricité du grêle est identique à celui de la motricité œsophagienne.

Retour au début

PHYSIOLOGIE DU CÔLON

Le côlon constitue la partie terminale du tube digestif: il possède une capacité de réabsorption de l'eau et des électrolytes qui permet la concentration des matières fécales. La flore bactérienne importante qui réside dans la lumière colique est responsable d'une activité métabolique non négligeable. Enfin, le contrôle hautement intégré de la motricité de la région recto-anale assure la continence et la défécation.

Morphologie

On peut schématiquement séparer le côlon en deux parties:

- le *côlon proximal* (cæcum, côlon droit jusqu'à la moitié du côlon transverse), vascularisé par l'artère mésentérique supérieure, dont le rôle est essentiellement l'absorption d'eau et des électrolytes;
- le *côlon distal* (moitié gauche du côlon transverse, côlon gauche, sigmoïde et rectum), vascularisé par l'artère mésentérique inférieure, qui possède une fonction de stockage et d'évacuation des déchets de l'alimentation.

L'épithélium colique se distingue de celui de l'intestin grêle par l'absence de villosités et la présence de nombreuses cryptes (surtout dans le côlon proximal). Les *cellules absorbantes* sont relativement peu nombreuses, et les microvillosités du pôle apical moins développées que celles de l'entérocyte. Les *cellules à mucus* sont plus nombreuses. Les *cellules endocrines* se retrouvent au fond des cryptes, et prédominent dans le côlon distal.

Le *tissu lymphoïde*, essentiellement sous forme d'amas, est *abondant* dans la couche sous-muqueuse du fait de l'importance de la flore microbienne colique.

Absorption de l'eau et des électrolytes

Le côlon joue un rôle fondamental de contrôle du volume et de la composition ionique des selles. En situation physiologique, le côlon absorbe le Na^+ et le Cl^- , et sécrète le K^+ et les CO_3H^- , entraînant une *rétenion d'eau* aboutissant à la *concentration des matières fécales*. Ainsi, la concentration en Na^+ diminue de 100 mmol/l dans le cæcum à 20 mmol/l dans le rectum; parallèlement, le débit hydrique passe de 1 l/jour à la valvule iléocaecale à 0,1 l/jour à l'anus.

L'absorption de Na^+ est sous la dépendance d'un mécanisme électrogénique: la pénétration de Na^+ dans la cellule se fait selon le gradient de concentration, déterminé au pôle basal du colonocyte par la sortie active de Na^+ sous l'action de la Na^+-K^+ ATPase. C'est l'aldostérone, hormone produite par la corticosurrénale, qui stimule la récupération active du Na^+ par l'organisme. Ce mécanisme n'est pas spécifique au côlon, l'aldostérone agissant également sur les tubes collecteurs rénaux et sur les glandes salivaires.

L'absorption du Cl^- se fait comme dans l'iléon, contre l'excrétion d'un ion CO_3H^- . Cette pompe n'est pas couplée au transport du Na^+ .

La sécrétion de K^+ est sous la dépendance de la pompe Na^+-K^+ ATPase de la membrane basolatérale. Son excrétion au pôle apical se fait suivant un gradient de concentration, par l'intermédiaire de canaux potassiques spécifiques.

Activité métabolique du côlon: importance de la flore microbienne

Le côlon abrite plus de 99% des bactéries présentes dans l'organisme. L'intestin grêle contient entre mille et un million de germes par ml; dans le côlon, le nombre de germes passe de un milliard par ml dans le caecum à mille milliards par ml dans le côlon gauche. Chaque individu héberge dans son côlon plus de 400 espèces différentes de bactéries, la majorité étant des germes anaérobies. Ces bactéries rendent compte de l'activité métabolique du côlon. Ainsi, les protéines endogènes issues de la desquamation cellulaire sont hydrolysées par les *peptidases bactériennes*. Les acides aminés sont ensuite désaminés avec production d'ammoniac, ou décarboxylés avec production d'amines volatiles mitogènes qui participent au maintien de la trophicité muqueuse. Lorsqu'ils sont en excès, ces amines mitogènes peuvent favoriser le développement de cancers. Les bactéries participent également au cycle entérohépatique de l'urée: 40% de l'urée produite par le foie est dégradée par les bactéries coliques en ammoniac, qui est alors absorbé par la muqueuse colique et retourne au foie.

Les glucides non absorbés par l'intestin grêle sont dégradés dans le côlon par *fermentation*, sous l'action enzymatique des bactéries. Cette fermentation produit une partie des gaz intestinaux (CO_2 , H_2 , CH_4) ainsi que des monosaccharides. La digestion bactérienne de ces monosaccharides produit des acides gras volatils à chaîne courte (acide acétique (2C), propionique (3C) et butyrique (4C)) qui jouent un rôle métabolique notable. Ils sont en effet utilisés comme substrat énergétique par l'épithélium colique. De plus, leur pouvoir osmotique participe au maintien de l'hydratation des selles.

Gaz intestinaux

Le débit des gaz au niveau de l'anus est extrêmement variable, allant de 200 à 2 000 ml par jour. Les gaz intestinaux proviennent en majorité de l'air avalé, ce qui explique la grande proportion d'azote dans les gaz coliques. Dans une proportion moindre, des gaz sont produits *in situ* par métabolisme microbien. L'hydrogène provient exclusivement de la fermentation des sucres par les bactéries, et peut diffuser à travers la barrière intestinale avant d'être éliminé

dans les gaz expirés.

La fermentation des sucres avec production d'hydrogène est à la base de tests respiratoires, utilisant la détection de l'hydrogène dans les gaz expirés après administration par voie orale d'une certaine quantité de sucres, dans le but de déterminer l'existence d'une malabsorption (du lactose par exemple).

Les autres gaz produits dans le côlon sont le méthane, le gaz carbonique, l'oxygène, ainsi que des gaz malodorants à l'état de traces (ammoniac, hydrogène sulfureux, amines volatiles et acides gras à chaîne courte).

Motricité du côlon

Motricité colique

La motricité colique assure le brassage du chyme intestinal pour permettre la réabsorption d'eau et de sodium, la progression des matières fécales vers l'anus et leur stockage temporaire entre deux défécations.

Sur le nycthémère, le côlon présente une activité irrégulière de *contractions non propagées*, entrecoupées par des *périodes de quiescence*. Cette activité segmentaire favorise le tassement des matières en créant des zones de résistance qui s'opposent à la progression des matières et des gaz. Avant le réveil, et après les repas, surviennent des périodes de *contractions segmentaires et propulsives*, durant une à deux heures, qui favorisent la progression des matières et leur accumulation au niveau du côlon sigmoïde.

Motricité recto-anale

Elle est responsable des phénomènes de continence et de *défécation*. Cette motricité coordonnée est soumise à un contrôle nerveux hautement intégré.

Dans la partie basse du rectum, la musculature circulaire s'épaissit pour former le *sphincter interne lisse* de l'anus. Les fibres musculaires longitudinales s'épaississent également, pour fusionner avec le sphincter interne (Fig. 8.31). Le *sphincter externe de l'anus* est constitué d'un système à trois boucles composées de fibres musculaires striées amarrées au pubis, au coccyx et à la peau péri-anale. Ce sphincter externe strié est en continuité avec les muscles du plancher pelvien qui, en période de continence, déterminent une angulation entre le rectum et le canal anal.

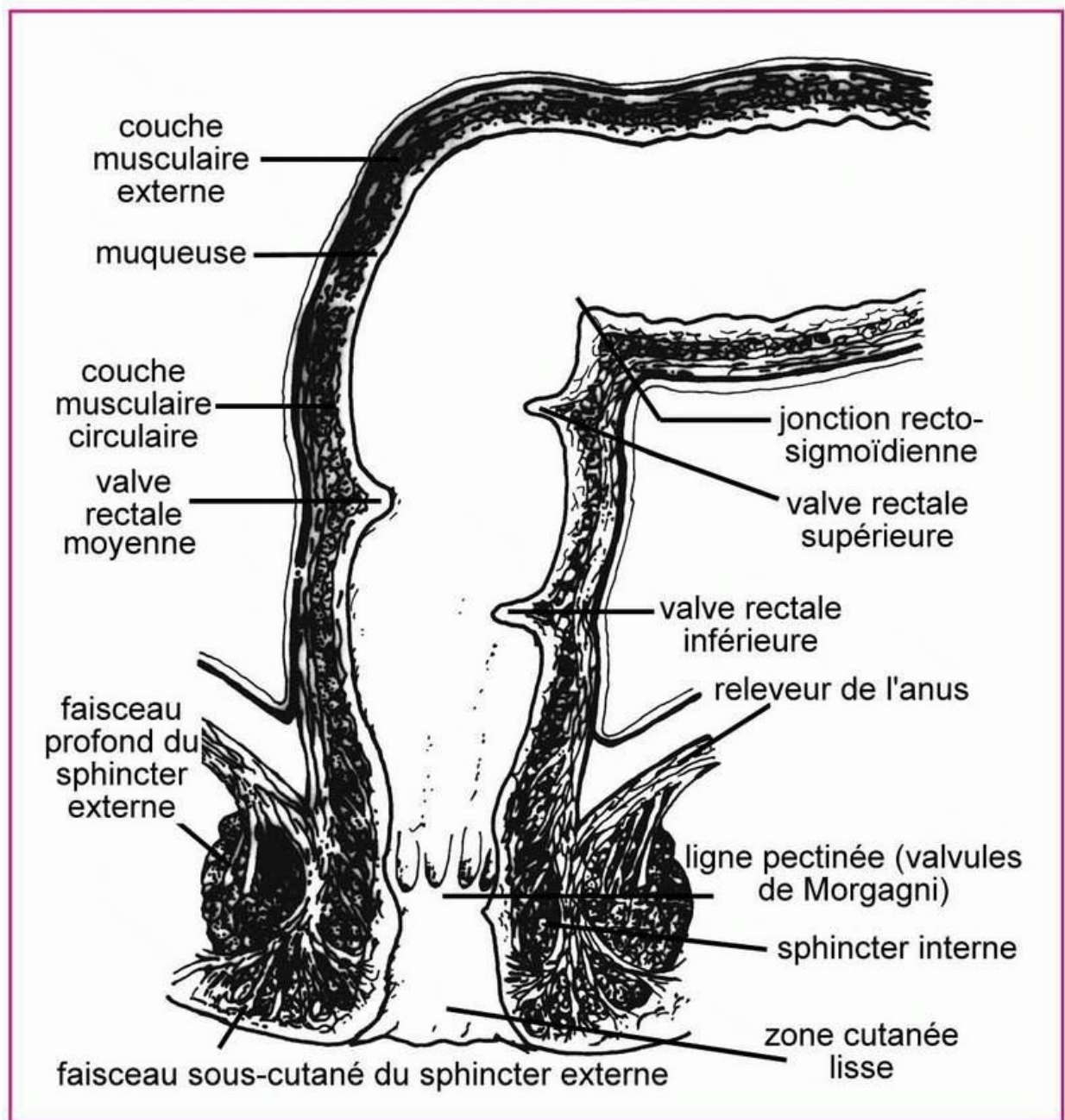


Figure 8.31 Anatomie musculaire du rectum et de l'anus. D'après P. Meunier, Y. Minaire, R. Lambert. *La Digestion*. 2^e édition, Paris, Simep 1988; 177.

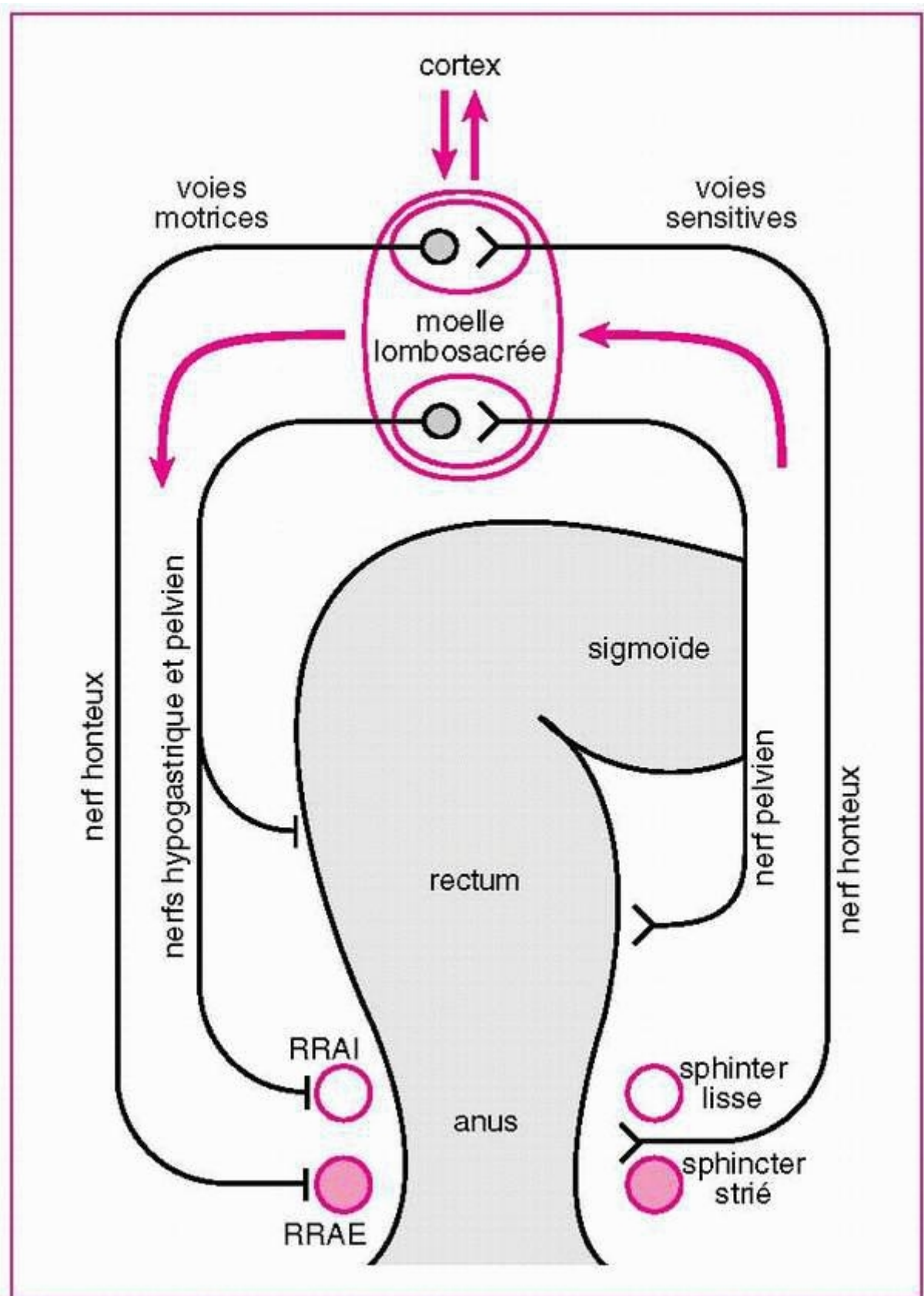


Figure 8.32 Innervation sensitivomotrice du rectum et de l'anus. La distension de l'ampoule rectale déclenche: le réflexe recto-anal inhibiteur (RRAI) (relaxation involontaire du sphincter lisse); le réflexe recto-anal excitateur (RRAE) (contraction du sphincter strié).

L'innervation motrice des muscles lisses provient du nerf hypogastrique (L1-L4) pour le contingent sympathique, et du nerf pelvien (S2-S4) pour le contingent parasympathique. L'innervation motrice des muscles striés périanaux provient de la moelle lombosacrée par le nerf honteux: cette innervation est sous la dépendance de la volonté. L'innervation sensitive du rectum passe par le nerf pelvien, celle du canal anal par le nerf honteux.

En dehors de la défécation, l'ampoule rectale est vide. La survenue d'une onde propulsive colique va entraîner le remplissage du rectum par les matières fécales. La dilatation de l'ampoule rectale provoque l'étirement des terminaisons nerveuses situées dans la paroi rectale. La stimulation de ces fibres nerveuses va déclencher: le *réflexe recto-anal inhibiteur*, aboutissant à la relaxation du sphincter interne de l'anus, et le *réflexe recto-rectal*, qui provoque une contraction rectale propulsive. Ces deux réflexes permettent l'engagement des matières dans le canal anal supérieur. Celui-ci est riche en récepteurs spécialisés qui permettent l'analyse discriminative de la nature du contenu (liquide, solide ou gazeux). Dans le même temps, le *réflexe recto-anal excitateur* renforce la contraction du sphincter externe de l'anus, qui garantit ainsi la continence. Les informations obtenues par le canal anal sont perçues de façon consciente par le sujet qui, en fonction de la situation, décide ou non de l'initiation de la défécation par ouverture volontaire du sphincter externe de l'anus (Fig. 8.32).

La défécation démarre donc à partir d'une *sensation recto-anale*; le plus souvent celle-ci est inhibée par le cortex et l'évacuation est différée. Lorsque l'inhibition corticale cesse, la défécation s'organise:

- le *sphincter externe s'ouvre et le plancher pelvien s'abaisse*, permettant de faire disparaître l'angulation recto-anale;
- le *côlon terminal et le rectum se contractent*, permettant la vidange du côlon gauche;
- cette contraction colique s'accompagne d'une *poussée abdominale* avec expiration à glotte fermée (manœuvre de Valsalva), permettant aux matières solides de franchir la zone rétrécie du canal anal. À la fin de la défécation, l'ensemble de ces phénomènes mécaniques cesse brusquement.

Retour au début

Lectures conseillées

Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. WB Saunders, Philadelphia, Ninth edition, 1995.

Meunier P, Minaire Y, Lambert R. La digestion. SIMEP, Paris, Deuxième édition, 1988. Cité ici

Sanford PA. Digestive System Physiology. Edward Arnold, London, Second edition, 1992.

Johnson LR. Physiology of the gastrointestinal tract. Raven Press, New York, Third edition, 1994.

Arias IM. The liver. Biology and Pathobiology. Raven Press, New York, Third edition, 1994.

Stryer L. Biochemistry. WH Freeman and Co, New York, Third edition, 1988.

Questions

NA

1. Laquelle des sécrétions ci-dessous dépend le plus d'une stimulation vagale? :

- [A] la salive
- [B] la sécrétion acide gastrique
- [C] la sécrétion gastrique de pepsine
- [D] la sécrétion pancréatique exocrine
- [E] la bile

Afficher la réponse

1: A. La sécrétion salivaire dépend entièrement du système nerveux autonome. La stimulation vagale déclenche la sécrétion d'eau et d'électrolytes, alors que la stimulation sympathique contrôle la sécrétion de mucus et d'enzymes. Les sécrétions gastrique, pancréatique et biliaire sont modifiées par la stimulation vagale mais peuvent survenir sans elle.

2. La principale stimulation du péristaltisme primaire de l'œsophage est:

- [A] la présence d'aliments dans l'œsophage
- [B] la déglutition
- [C] le reflux d'aliments de l'estomac
- [D] la fermeture du sphincter supérieur de l'œsophage
- [E] l'ouverture du sphincter inférieur de l'œsophage

Afficher la réponse

2: B. Le péristaltisme primaire de l'œsophage fait partie de la déglutition, phénomène complexe contrôlé par le centre bulbaire de la déglutition. Si l'œsophage n'est pas complètement vidé par le péristaltisme primaire, la présence d'aliments déclenchera un péristaltisme secondaire, contrôlé par les plexus nerveux entériques.

3. Lequel des médiateurs suivants inhibe les contractions antrales gastriques? :

- [A] acétylcholine
- [B] motiline
- [C] gastrine

[D] sécrétine

[E] histamine

Afficher la réponse

3: D. La sécrétine ralentit la vidange gastrique par un effet direct sur les fibres musculaires lisses de la paroi gastrique. L'acétylcholine et la motiline renforcent au contraire l'activité contractile gastrique, alors que la gastrine et l'histamine n'ont pas d'effet sur la musculature gastrique.

4. La sécrétion acide gastrique augmente à l'arrivée des aliments dans l'estomac parce que:

[A] les produits de la digestion protéique stimulent la sécrétion de gastrine par les cellules G antrales

[B] les aliments augmentent le pH gastrique, permettant la poursuite de la sécrétion acide par les cellules pariétales

[C] les 2 propositions a et b sont vraies

[D] les 2 propositions a et b sont fausses

Afficher la réponse

4: C. La sécrétion acide gastrique est stimulée par la libération de gastrine, qui est augmentée par les produits de la digestion protéique et diminuée par l'augmentation de la concentration des ions H^+ dans la cavité gastrique. Les aliments évitent la diminution trop rapide du pH par un effet tampon.

5. Les cellules pariétales gastriques sécrètent:

[A] la gastrine

[B] la motiline

[C] la cholecystokinine

[D] le facteur intrinsèque

[E] la sécrétine

Afficher la réponse

5: D. Les cellules pariétales gastriques, localisées dans les glandes fundiques, sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque. La gastrine, motiline, cholecystokinine et sécrétine sont des hormones produites par les cellules endocrines du tube digestif.

6. Laquelle des activités motrices suivantes peut survenir sans contrôle central:

[A] mastication

[B] déglutition

[C] péristaltisme œsophagien primaire

[D] vomissement

[E] vidange gastrique

Afficher la réponse

6: E. La vidange gastrique dépend d'une activité motrice coordonnée de la région antropylorique et duodénale. Elle dépend de l'activité motrice spontanée des cellules musculaires lisses gastriques, ainsi que de réflexes locaux contrôlés par les plexus nerveux entériques. La vagotomie diminue la force des contractions antrales sans les abolir. En revanche, la mastication, la déglutition, le péristaltisme œsophagien primaire et le vomissement sont contrôlés par des centres bulbaires.

7. Le principal agent responsable de la phase céphalique de la sécrétion acide gastrique est:

[A] l'histamine

[B] la gastrine

[C] la sécrétine

[D] la somatostatine

[E] l'acétylcholine

Afficher la réponse

7: E. Pendant la phase céphalique de la sécrétion acide gastrique, la vue, l'odeur ou la pensée de la nourriture stimulent les fibres parasympathiques du nerf vague, qui libèrent de l'acétylcholine au contact des cellules pariétales gastriques et des cellules à gastrine.

8. Le principal facteur simulant la libération de sécrétine est:

[A] les produits de la digestion protéique

[B] l'histamine

[C] les ions H^+

[D] la somatostatine

[E] la cholecystokinine

Afficher la réponse

8: C. La sécrétine est produite par les cellules endocrines S présentes dans l'épithélium duodénal, en réponse à l'arrivée d'ions H^+ en provenance de l'estomac. La cholecystokinine est libérée par les cellules endocrines I duodénales, en réponse à l'arrivée de lipides et d'acides aminés dans le duodénum: elle ne modifie pas la libération de sécrétine. L'histamine n' a pas

d'effet sur la sécrétion de sécrétine, alors que la somatostatine la diminue.

9. Les lipides sont transportés des cellules intestinales vers la circulation générale principalement sous forme de:

- [A] micelles
- [B] chylomicrons
- [C] triglycérides
- [D] acides gras
- [E] monoglycérides

Afficher la réponse

9: B. Les chylomicrons sont des lipoprotéines assemblées dans l'entérocyte à partir des graisses alimentaires. Ils sortent au pôle basal des cellules par exocytose, et pénètrent dans les canaux lymphatiques, leur taille les empêchant de pénétrer directement dans les capillaires sanguins. Le drainage des canaux lymphatiques se fait par l'intermédiaire du canal thoracique qui se jette dans la veine sous-clavière gauche, où les chylomicrons sont déversés dans la circulation sanguine.

10. L'acétylcholine est nécessaire pour la contraction:

- [A] du sphincter supérieur de l'œsophage (SSO)
- [B] du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO)
- [C] des deux sphincters
- [D] de l'antrum gastrique

Afficher la réponse

10: A. La contraction des muscles striés composant le SSO dépend de la libération d'ACh par les nerfs somatiques, alors que celle des muscles lisses du SIO est un phénomène myogénique. Les cellules musculaires lisses de l'antrum possèdent également une activité contractile spontanée, l'ACh contrôlant la force de ces contractions.

11. Le principal stimulus de la relaxation réceptrice du fundus gastrique est:

- [A] l'arrivée d'aliments dans l'estomac
- [B] l'arrivée d'aliments dans l'intestin grêle
- [C] la sécrétine
- [D] la CCK
- [E] la motiline

Afficher la réponse

11: A. Par distention de la paroi du fundus gastrique, les aliments déclenchent un réflexe vagovagal qui stimule la libération de VIP et de monoxyde d'azote par les motoneurones inhibiteurs des plexus myentériques. Ces deux médiateurs favorisent la relaxation des fibres musculaires lisses gastriques.

12. Le principal facteur responsable du contrôle de la synthèse des sels biliaires par le foie est la quantité:

- [A] de sécrétine libérée au cours d'un repas
- [B] de graisses arrivant dans le duodénum
- [C] d'acides biliaires produits par le foie
- [D] de bile réabsorbée par l'intestin
- [E] de CCK libérée au cours d'un repas

Afficher la réponse

12: D. Les sels biliaires suivent en effet un cycle entérohépatique, la synthèse journalière par le foie couvrant simplement les pertes dans les selles. C'est donc la réabsorption intestinale des sels biliaires qui détermine en premier lieu la synthèse hépatique.

13. La formation de micelles est nécessaire pour l'absorption intestinale:

- [A] des sels biliaires
- [B] des acides aminés
- [C] du cholestérol
- [D] de l'éthanol
- [E] des vitamines B

Afficher la réponse

13: C. Les micelles formées par les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption des lipides alimentaires comme le cholestérol. Les acides aminés et les vitamines B sont absorbés par des systèmes membranaires de transport actif présents essentiellement au niveau de l'intestin proximal, alors que les sels biliaires conjugués sont réabsorbés essentiellement par des systèmes de transport actif de l'épithélium de l'iléon terminal. L'éthanol, molécule à la fois hydro- et liposoluble, diffuse directement à travers les membranes épithéliales.

14. Les acides biliaires secondaires sont formés:

- [A] dans le foie à partir du cholestérol
- [B] par conjugaison des acides biliaires avec la taurine ou la glycine
- [C] par les deux mécanismes ci-dessus
- [D] par aucun de ces deux mécanismes

Afficher la réponse

14: D. Les acides biliaires secondaires sont formés dans le côlon, à partir des acides biliaires primaires qui sont déconjugués et déhydroxylés par les bactéries coliques. Ce sont les acides biliaires primaires qui sont synthétisés par le foie à partir du cholestérol. La conjugaison des acides biliaires avec la taurine et la glycine est réalisée dans le foie, et concerne aussi bien les acides biliaires primaires que les acides biliaires secondaires après leur réabsorption intestinale.

15. Toutes les substances suivantes sont absorbées au niveau de l'intestin grêle par un transport Na^+ -dépendant, sauf une:

- [A] la vitamine E
- [B] Les acides aminés
- [C] le glucose
- [D] les sels biliaires
- [E] la vitamine C

Afficher la réponse

15: A. La vitamine E est une vitamine liposoluble, absorbée par diffusion passive comme les autres lipides alimentaires.

16. Toutes les substances suivantes stimulent la sécrétion de CCK, sauf une:

- [A] acides aminés
- [B] acides gras
- [C] polypeptides
- [D] sels biliaires
- [E] glucose

Afficher la réponse

16: D. Tous les nutriments stimulent avec une intensité variable la libération de CCK, les acides aminés et gras étant les plus puissants. Les sels biliaires ne modifient pas la sécrétion de CCK.

17. La sécrétine provoque tous les effets suivants, sauf un:

- [A] stimulation de la sécrétion bicarbonatée pancréatique
- [B] augmentation de la sécrétion des acides biliaires
- [C] ralentissement de la vidange gastrique
- [D] potentialisation de la sécrétion enzymatique pancréatique induite par la CCK

Afficher la réponse

17: B. L'effet principal de la sécrétine est la stimulation de la sécrétion hydro-bicarbonatée par les cellules canalaire du pancréas exocrine. La sécrétine ralentit la vidange gastrique en diminuant la contraction des fibres musculaires lisses antrales, et potentialise l'action pancréatique de la CCK. Elle ne modifie pas la sécrétion des acides biliaires par le foie.

18. Une carence en vitamine B12 peut apparaître dans toutes les situations suivantes, sauf une:

- [A] gastrectomie totale
- [B] colectomie gauche
- [C] gastrite atrophique auto-immune
- [D] maladie de Crohn à localisation iléale
- [E] pullulation microbienne dans l'intestin grêle

Afficher la réponse

18: B. La vitamine B12 apportée par l'alimentation forme un complexe dans l'estomac ou le duodénum avec le facteur intrinsèque (FI), protéine synthétisée par les cellules pariétales gastriques. La formation de ce complexe est indispensable pour protéger la vitamine B12 de l'action des enzymes pancréatiques: la vitamine B12 liée au FI est ainsi transportée sans modification jusqu'à l'iléon terminal, site exclusif de son absorption. La gastrectomie totale et la gastrite atrophique auto-immune, du fait du déficit en FI, s'accompagnent d'une malabsorption obligatoire de la vitamine B12. La pullulation microbienne intestinale entraîne également une carence en vitamine B12, certaines enzymes bactériennes pouvant couper la liaison vitamine B12-FI.

Réponses

NA

1: A. La sécrétion salivaire dépend entièrement du système nerveux autonome. La stimulation vagale déclenche la sécrétion d'eau et d'électrolytes, alors que la stimulation sympathique contrôle la sécrétion de mucus et d'enzymes. Les sécrétions gastrique, pancréatique et biliaire sont modifiées par la stimulation vagale mais peuvent survenir sans elle.

2: B. Le péristaltisme primaire de l'œsophage fait partie de la déglutition, phénomène complexe contrôlé par le centre bulbaire de la déglutition. Si l'œsophage n'est pas complètement vidé par le péristaltisme primaire, la présence d'aliments déclenchera un péristaltisme secondaire, contrôlé par les plexus nerveux entériques.

3: D. La sécrétine ralentit la vidange gastrique par un effet direct sur les fibres musculaires lisses de la paroi gastrique. L'acétylcholine et la motiline renforcent au contraire l'activité contractile gastrique, alors que la gastrine et l'histamine

n'ont pas d'effet sur la musculature gastrique.

4: C. La sécrétion acide gastrique est stimulée par la libération de gastrine, qui est augmentée par les produits de la digestion protéique et diminuée par l'augmentation de la concentration des ions H^+ dans la cavité gastrique. Les aliments évitent la diminution trop rapide du pH par un effet tampon.

5: D. Les cellules pariétales gastriques, localisées dans les glandes fundiques, sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque. La gastrine, motiline, cholecystokinine et sécrétine sont des hormones produites par les cellules endocrines du tube digestif.

6: E. La vidange gastrique dépend d'une activité motrice coordonnée de la région antropylorique et duodénale. Elle dépend de l'activité motrice spontanée des cellules musculaires lisses gastriques, ainsi que de réflexes locaux contrôlés par les plexus nerveux entériques. La vagotomie diminue la force des contractions antrales sans les abolir. En revanche, la mastication, la déglutition, le péristaltisme œsophagien primaire et le vomissement sont contrôlés par des centres bulbaires.

7: E. Pendant la phase céphalique de la sécrétion acide gastrique, la vue, l'odeur ou la pensée de la nourriture stimulent les fibres parasympathiques du nerf vague, qui libèrent de l'acétylcholine au contact des cellules pariétales gastriques et des cellules à gastrine.

8: C. La sécrétine est produite par les cellules endocrines S présentes dans l'épithélium duodénal, en réponse à l'arrivée d'ions H^+ en provenance de l'estomac. La cholecystokinine est libérée par les cellules endocrines I duodénales, en réponse à l'arrivée de lipides et d'acides aminés dans le duodénum: elle ne modifie pas la libération de sécrétine. L'histamine n'a pas d'effet sur la sécrétion de sécrétine, alors que la somatostatine la diminue.

9: B. Les chylomicrons sont des lipoprotéines assemblées dans l'entérocyte à partir des graisses alimentaires. Ils sortent au pôle basal des cellules par exocytose, et pénètrent dans les canaux lymphatiques, leur taille les empêchant de pénétrer directement dans les capillaires sanguins. Le drainage des canaux lymphatiques se fait par l'intermédiaire du canal thoracique qui se jette dans la veine sous-clavière gauche, où les chylomicrons sont déversés dans la circulation sanguine.

10: A. La contraction des muscles striés composant le SSO dépend de la libération d'ACh par les nerfs somatiques, alors que celle des muscles lisses du SIO est un phénomène myogénique. Les cellules musculaires lisses de l'antrum possèdent également une activité contractile spontanée, l'ACh contrôlant la force de ces contractions.

11: A. Par distention de la paroi du fundus gastrique, les aliments déclenchent un réflexe vagovagal qui stimule la libération de VIP et de monoxyde d'azote par les motoneurons inhibiteurs des plexus myentériques. Ces deux médiateurs favorisent la relaxation des fibres musculaires lisses gastriques.

12: D. Les sels biliaires suivent en effet un cycle entérohépatique, la synthèse

journalière par le foie couvrant simplement les pertes dans les selles. C'est donc la réabsorption intestinale des sels biliaires qui détermine en premier lieu la synthèse hépatique.

13: C. Les micelles formées par les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption des lipides alimentaires comme le cholestérol. Les acides aminés et les vitamines B sont absorbés par des systèmes membranaires de transport actif présents essentiellement au niveau de l'intestin proximal, alors que les sels biliaires conjugués sont réabsorbés essentiellement par des systèmes de transport actif de l'épithélium de l'iléon terminal. L'éthanol, molécule à la fois hydro- et liposoluble, diffuse directement à travers les membranes épithéliales.

14: D. Les acides biliaires secondaires sont formés dans le côlon, à partir des acides biliaires primaires qui sont déconjugués et déhydroxylés par les bactéries coliques. Ce sont les acides biliaires primaires qui sont synthétisés par le foie à partir du cholestérol. La conjugaison des acides biliaires avec la taurine et la glycine est réalisée dans le foie, et concerne aussi bien les acides biliaires primaires que les acides biliaires secondaires après leur réabsorption intestinale.

15: A. La vitamine E est une vitamine liposoluble, absorbée par diffusion passive comme les autres lipides alimentaires.

16: D. Tous les nutriments stimulent avec une intensité variable la libération de CCK, les acides aminés et gras étant les plus puissants. Les sels biliaires ne modifient pas la sécrétion de CCK.

17: B. L'effet principal de la sécrétine est la stimulation de la sécrétion hydro-bicarbonatée par les cellules canalaire du pancréas exocrine. La sécrétine ralentit la vidange gastrique en diminuant la contraction des fibres musculaires lisses antrales, et potentialise l'action pancréatique de la CCK. Elle ne modifie pas la sécrétion des acides biliaires par le foie.

18: B. La vitamine B12 apportée par l'alimentation forme un complexe dans l'estomac ou le duodénum avec le facteur intrinsèque (FI), protéine synthétisée par les cellules pariétales gastriques. La formation de ce complexe est indispensable pour protéger la vitamine B12 de l'action des enzymes pancréatiques: la vitamine B12 liée au FI est ainsi transportée sans modification jusqu'à l'iléon terminal, site exclusif de son absorption. La gastrectomie totale et la gastrite atrophique auto-immune, du fait du déficit en FI, s'accompagnent d'une malabsorption obligatoire de la vitamine B12. La pullulation microbienne intestinale entraîne également une carence en vitamine B12, certaines enzymes bactériennes pouvant couper la liaison vitamine B12-FI.

Chapitre 9 Glandes Endocrines

Jacques Hanoune

INTRODUCTION

Classiquement, on définit une glande endocrine comme le site d'élaboration d'une *hormone*, molécule de signalisation qui est transportée par le sang pour agir à distance sur des tissus cibles. On regroupe aussi les hormones en grandes catégories en fonction de leur structure chimique: les hormones peptidiques comme le glucagon, les stéroïdes comme les hormones sexuelles, les dérivés d'acides aminés comme l'adrénaline. Ce cadre bien délimité repose sur les expériences bien connues d'ablation d'une glande, de purification d'un principe actif et de traitement substitutif. L'histoire de l'insuline en est l'exemple le plus éclatant.

Les progrès récents de la biologie ont modifié les limites et la nature même de l'endocrinologie. Nous n'en donnerons ici que quelques exemples.

Sur le plan des régulations, il est vite apparu que les sécrétions endocriniennes n'étaient pas stables, mais 1) qu'elles réglaient leur propre sécrétion par rétroaction négative, par exemple dans l'axe hypothalamo-hypophysaire; 2) qu'elles étaient soumises en plus à des rythmes circadiens, comme dans le cas du cortisol; 3) qu'elles s'adaptaient à la désensibilisation de leur récepteur (sécrétion pulsatile du GnRH).

Sur le plan des mécanismes d'action, la découverte des principales voies de signalisation cellulaire oblige à une nouvelle classification en fonction de la nature des récepteurs (on regroupe ainsi les récepteurs qui agissent sur l'ADN, ou bien à sept traversées membranaires), ou des seconds messagers intracellulaires (hormones qui agissent par l'AMP cyclique ou bien par l'IP3 ou les MAP kinases).

Enfin, plus récemment, les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier de nouveaux récepteurs et de nouvelles voies de signalisation par des techniques prenant à rebours les approches classiques (récepteurs orphelins, techniques de double hybride, génétique inverse, etc.). De même, ces progrès ont apporté la démonstration que bon nombre des éléments des cascades de signalisation (récepteurs, protéines G, effecteurs enzymatiques, kinases), appartenaient à des familles multigéniques et que le message hormonal, loin d'être linéaire, résultait le plus souvent d'une combinatoire séquentielle ou d'une coïncidence de signaux.

La notion même d'hormone, transportée par le sang, doit s'élargir pour englober les sécrétions *paracrine* où l'hormone agit sur des cellules voisines ou *autocrine* où elle intervient sur la cellule productrice: elles utilisent les mêmes messagers et les mêmes signaux intracellulaires.

On ne peut dès lors plus faire de distinction nette entre les mécanismes endocriniens tels qu'ils sont encore définis par les contours de la clinique endocrinologique, et les régulations cellulaires au sens large. C'est la conception classique qui sera adoptée dans le cadre de ce chapitre, mais le

lecteur est invité à intégrer les différents mécanismes qui y sont décrits avec ceux qui sont détaillés dans les chapitres précédents de physiologie cellulaire et de neuroendocrinologie.

[Retour au début](#)

SYSTÈME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

Plusieurs caractéristiques sont spécifiques du système hypothalamo-hypophysaire:

- 1) Il contrôle l'activité de la thyroïde, de la corticosurrénale, des gonades; il influence la croissance, le métabolisme de l'eau, la lactation.
- 2) Le système nerveux central, par l'intermédiaire de l'hypothalamus, stimule ou inhibe les sécrétions hypophysaires.
- 3) Deux hypophyses coexistent d'origine, possédant des vascularisations et des fonctions bien distinctes.
- 4) L'hypophyse antérieure est influencée par des hormones hypothalamiques acheminées par un système porte veineux, tandis que l'hypophyse postérieure sert de terminal aux axones de l'hypothalamus antérieur.

Embryologie et anatomie

La partie antérieure de l'hypophyse (80% en poids de la glande) est endocrine; elle se développe à partir d'un diverticule de la cavité buccale, la poche de Rathke. À terme, cette poche s'individualise et est séparée de la cavité buccale par l'os sphénoïde.

La partie postérieure, nerveuse, de l'hypophyse, se développe à partir d'un diverticule du plancher du 3^e ventricule, l'infundibulum. La partie supérieure subsiste sous forme de l'éminence médiane. Certaines espèces (l'espèce humaine n'en faisant pas partie) possèdent un lobe intermédiaire distinct.

Anatomie

D'un poids approximatif de 4 g, l'hypothalamus est limité en avant par le chiasma optique et en arrière par les corps mamillaires. La tige pituitaire traverse un diaphragme de la dure-mère pour rejoindre l'hypophyse: celle-ci est ainsi séparée du cerveau (Fig. 9.1).

La glande hypophyse pèse 500 mg et est située au centre de la selle turcique de l'os sphénoïde. Sa vascularisation diffère selon qu'il s'agit de l'hypophyse antérieure ou postérieure. La post-hypophyse est surtout irriguée par l'artère hypophysaire inférieure. Le tissu nerveux de la tige pituitaire et de l'éminence médiane est vascularisé par l'artère hypophysaire supérieure. Les capillaires en émanant forment des veines portes constituées en un plexus capillaire qui irrigue l'hypophyse antérieure. Celle-ci reçoit donc ainsi des concentrations importantes de neuro-hormones libérées par les noyaux hypothalamiques et stockées dans l'éminence médiane. La concentration périphérique de ces produits est 10 à 20 fois moins élevée que dans le sang porte hypophysaire.

La neurohypophyse est constituée par les axones dont les corps cellulaires sont dans l'hypothalamus. Les hormones peptidiques produites par ces neurones voyagent dans des granules de sécrétion pour être stockées dans les terminaisons nerveuses de la post-hypophyse.

Il faut noter que cette interaction entre hypothalamus et hypophyse n'est pas aussi simple. Des cellules épendymaires du plancher du 3^e ventricule, les tanocytes pituitaires, envoient des digitations vers les vaisseaux de l'éminence médiane et de la tige pituitaire. Ils pourraient faciliter le transport de molécules de signalisation du liquide céphalorachidien vers l'hypophyse ou, à l'inverse, permettre à des hormones hypophysaires d'avoir accès au cerveau.

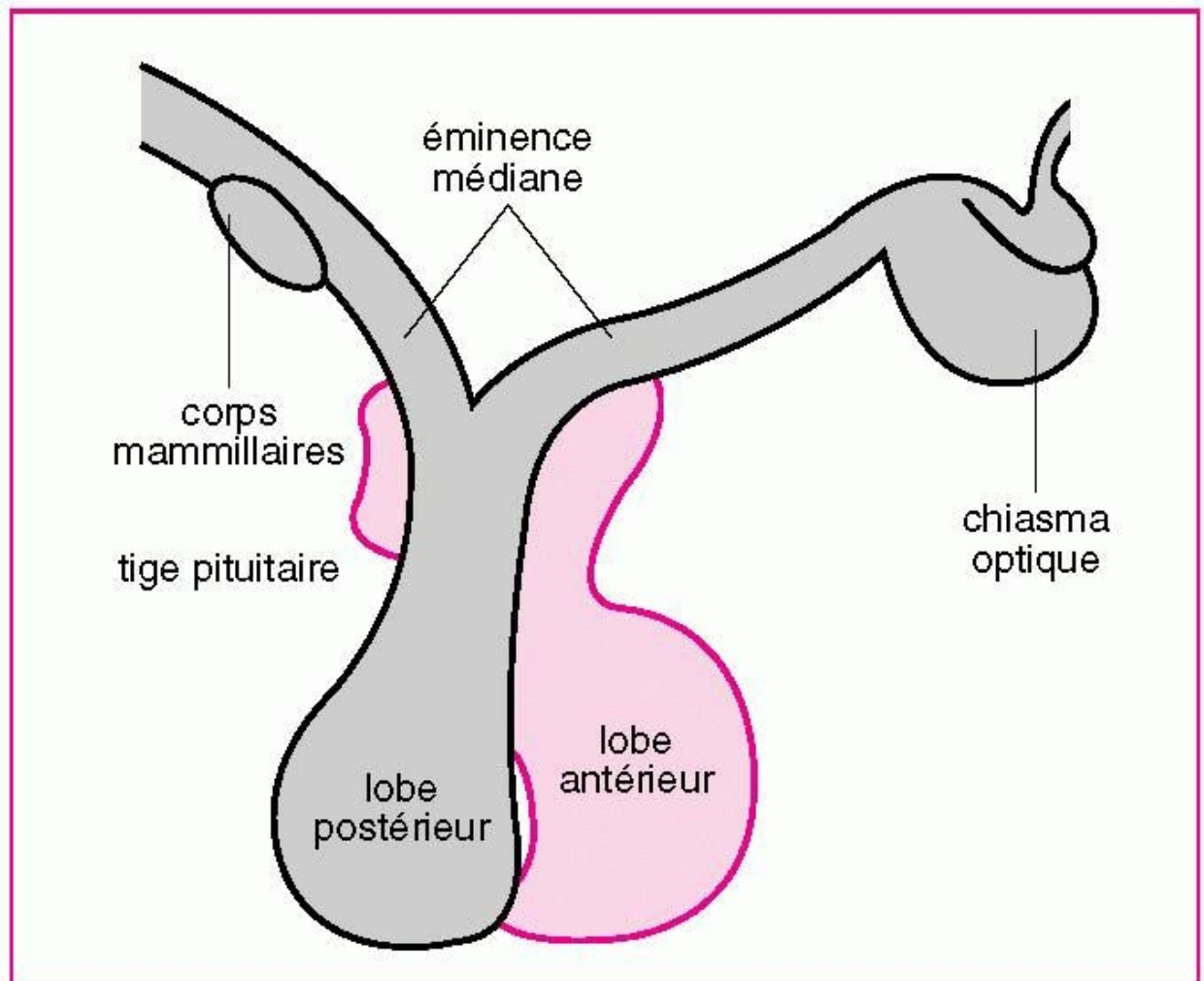


Figure 9.1 Anatomie du système hypothalamo-hypophysaire.

Hypothalamus

Le rôle de l'hypothalamus est d'intégrer les nombreux signaux provenant du thalamus, de la substance réticulée, du système limbique, pour moduler la fonction de l'hypophyse. La libération des hormones hypothalamiques est modulée par l'acétylcholine et la sérotonine à l'étage des noyaux hypothalamiques, et par la dopamine, les endorphines, le GABA au niveau de

l'éminence médiane. Elle est aussi sous le contrôle de rétroactions, habituellement négatives, des hormones périphériques ou bien de leurs substrats métabolisés.

D'un point de vue anatomique, il n'est pas toujours possible d'attribuer à une région particulière la sécrétion d'une hormone distincte. Le cas le plus net est représenté par les *noyaux supra-optiques* et *paraventriculaires* qui sont responsables de la sécrétion des deux hormones post-hypophysaires, l'*ocytocine* et la *vasopressine*. Qu'ils soient ou non peptidiques, les autres facteurs qui règlent les sécrétions antéhypophysaires par l'intermédiaire du système porte veineux sont synthétisés dans le noyau arqué ou le noyau paraventriculaire essentiellement.

Le tableau 9.1 regroupe les hormones hypothalamiques connues. Bien qu'elles soient nommées selon l'hormone pituitaire majeure qu'elles influencent, elles peuvent dans certains cas avoir plus d'une cible (TRH, somatostatine). D'une manière générale, ces hormones sont synthétisées à partir de précurseurs préprohormonaux qui sont ensuite clivés et sécrétés. Cette sécrétion peut s'opérer essentiellement selon deux modalités: pulsatile (GnRH) ou circadienne (CRH). Les hormones agissent toutes sur des récepteurs membranaires et modifient des voies classiques de seconds messagers (AMP cyclique, calcium, IP₃).

Cette présentation classique des fonctions de l'hypothalamus est en plein renouvellement du fait de la mise en évidence de nombreux nouveaux facteurs régulateurs (AGRP, mélanocortines, NPY, etc.) dont le rôle commence à se dévoiler.

Hormone	Noyau hypothalamique principal	Structure	Hormones hypophysaires cibles
TRH	Paraventriculaire	pGLU-HIS-PRO-NH ₂	TSH, prolactine
GnRH	Arqué	10 acides aminés	LH, FSH
CRH	Paraventriculaire	41 acides aminés	ACTH β- et γ-lipotropines β-endorphine
GHRH	Arqué	44 acides aminés	GH
Somatostatine	Périvericulaire antérieur	14 acides aminés	GH, prolactine TSH
PIF	Arqué	Dopamine	Prolactine

La leptine et le contrôle de l'hypothalamus par le tissu adipeux

La leptine a certainement constitué l'une des découvertes majeures de la dernière décennie du xx^e siècle. C'est une hormone protéique de 16 kDa sécrétée par le tissu adipeux, présente à une concentration relativement élevée dans le plasma (4 ng/ml) et qui agit sur un récepteur analogue à celui des cytokines, dans le noyau arqué de l'hypothalamus, pour réguler de nombreuses fonctions. Elle est surtout responsable de deux effets majeurs: une réduction de la prise alimentaire et le déclenchement de la puberté (sans doute par une augmentation du GnRH). L'absence de leptine chez la souris ob/ob, ou de son récepteur chez la souris db/db, conduit à une obésité avec diabète dont il n'existe que peu d'équivalents dans l'espèce humaine. Il est difficile de résumer à ce jour une littérature foisonnante et complexe. Il ressort que la leptine a pour action essentielle de diminuer la sécrétion du neuropeptide Y (NPY), lequel est un facteur important de la prise alimentaire. S'y surajoutent des interactions complexes avec d'autres voies de régulation impliquant en particulier les mélanocortines et leurs récepteurs, surtout MCR4.

Hormones antéhypophysaires

Introduction

On trouve dans la glande antéhypophysaire au moins cinq types de cellules que l'on peut identifier par des techniques immunohistochimiques (Tab. 9.2). Ces cellules n'ont pas une activité continue; elles libèrent leur produit de sécrétion par périodes plus ou moins longues, sous l'effet de la libération des hormones hypothalamiques.

Cellule	% de la population	Produit	Cible
Corticotrope	15-20	ACTH (4,5 kDa) β lipotropine (11 kDa)	Surrénales Tissu adipeux
Thyrotrope	3-5	TSH (28 kDa)	Thyroïde
Gonadotrope	10-15	LH (28 kDa) FSH (33 kDa)	Gonades
Somatotrope	40-50	GH (22 kDa)	Tous les tissus
Mammotrope	10-25	Prolactine (23 kDa)	Glande mammaire

TSH ou hormone thyroïdienne

Cette hormone glycoprotéique de 28 kDa augmente la sécrétion des hormones T₃ et T₄ par la glande thyroïde. Elle est composée de deux sous-unités: la sous-

unité α se compose de 96 acides aminés et elle est non spécifique (commune à la FSH, la LH et la HCG); la seconde sous-unité β qui comporte 110 acides aminés est quant à elle spécifique de la TSH. Les deux sous-unités sont indispensables à l'activité de l'hormone.

Sécrétion

La sécrétion de TSH subit un contrôle positif par la TRH et un rétrocontrôle négatif par la T_3 . Elle est aussi sous un contrôle négatif continu par la somatostatine et la dopamine. Après administration de TRH, la concentration en TSH s'élève d'une dizaine de fois et revient à la normale en une heure. En cas d'hypothyroïdie, la concentration circulante de TSH est très élevée du fait de l'absence de rétrocontrôle négatif par la T_3 . La réponse de la TSH est diminuée au cours du jeûne et augmentée par le froid. Elle suit un rythme circadien peu marqué avec un maximum pendant la nuit.

Action

La TSH n'a qu'un seul organe cible, la glande thyroïde, où elle augmente toutes les étapes conduisant à la sécrétion de T_3 ainsi que la croissance et le développement de la glande, par l'intermédiaire d'une augmentation de l'AMP cyclique.

ACTH

L'ACTH ou hormone adrénocorticotropique contrôle la sécrétion du cortisol en particulier et la croissance du cortex surrénal. L'ACTH est un peptide de 39 acides aminés de 4,5 kDa, dont la partie aminoterminal de 1 à 24 code toute l'activité biologique.

Synthèse

La synthèse de l'ACTH est sous le contrôle d'un seul gène: il code pour une protéine de 31 kDa, la *proopiomélanocortine* ou *POMC*. La maturation protéolytique de cette protéine produit l'ACTH de même que de nombreux autres produits retrouvés dans le plasma: β -lipotropine, γ -lipotropine, β -endorphine et un peptide N-terminal de 76 acides aminés (Fig. 9.2). L'activité MSH (*melanocyte stimulating hormone*) est associée à plusieurs de ces peptides.

Dans certaines espèces, mais non chez l'homme, l'ACTH est dégradée par les cellules du lobe intermédiaire en α -MSH et en un second produit appelé *CLIP* (*corticotrophin like intermediate peptide*).

Ces mêmes cellules peuvent libérer de la β -MSH à partir de la β -lipotropine et de la γ -MSH à partir du peptide N-terminal. De tels fragments protéolytiques peuvent être produits chez l'homme dans quelques organes particuliers (cerveau, tractus digestif). La β -endorphine contient un pentapeptide identique à la métenképhaline, mais les enképhalines restent synthétisées par un processus spécifique à partir d'un autre gène. La MSH n'existe pas à l'état indépendant dans le sérum et l'effet de noircissement de la peau de l'ACTH est dû à la séquence 1-13 de cette molécule (qui correspond à l' α -MSH). Un déficit

en POMC entraîne une insuffisance surrénale, une obésité sévère et précoce, associées à une couleur rousse des cheveux.

Sécrétion

La sécrétion de l'ACTH est pulsatile, avec des pics plus marqués dans les dernières heures de la nuit et un nadir en soirée. Cela se reflète par les variations circadiennes de cortisolémie. Celle-ci exerce en retour une rétroaction négative sur la sécrétion d'ACTH. Cette sécrétion est, de plus, augmentée par le CRH hypothalamique qui suit lui-même un rythme circadien. La vasopressine exerce un effet semblable mais plus faible que celui du CRH. La sécrétion d'ACTH augmente dans toutes les situations de stress: hypoglycémie, chirurgie, infection; dans certaines affections psychiatriques (syndrome dépressif), le rythme circadien peut être perdu.

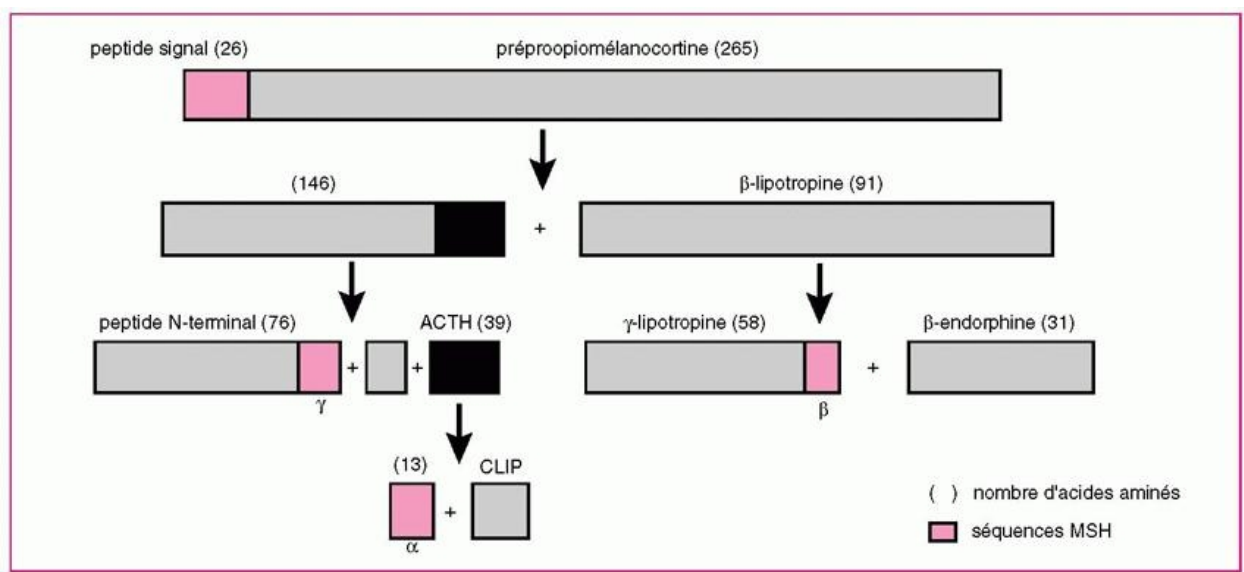


Figure 9.2 Maturation de la proopiomélanocortine.

Nom du récepteur	Ligand préférentiel	Site	Action physiologique	Pharmacologie - Pathologie
MCR1	α-MSH	mélanocytes follicules pileux	induction de la tyrosinase et synthèse d'eumélanine noire	Inhibition compétitive, paracrine, de l'action de l'α-MSH, par la protéine Agouti, d'où la couleur jaune du pelage. Les mutations <i>activatrices</i> de ce récepteur expliquent la

				couleur noire du pelage de certains animaux (ex. chez le renard argenté du Grand Nord alors que le renard est normalement roux)
MCR2	ACTH	cortex surrénalien	sécrétion des hormones stéroïdes	aucun effet inhibiteur d'Agouti
MCR3	α -MSH	hypothalamus système limbique	non élucidée	aucun effet inhibiteur d'Agouti
MCR4	α -MSH	cerveau	inhibition de la sécrétion de NPY et donc de la prise alimentaire	inhibition compétitive locale par ART (Agouti Related Transcript). L'obésité peut résulter d'un knock-out ou d'une mutation du récepteur, du déficit en POMC (via la α -MSH) ou d'une surexpression d'ART
MCR5	ACTH et α -MSH	glandes exocrines: sébacées, lacrimales etc.	production de sébum et sécrétion de protéines (en réaction au stress?)	aucun effet d'Agouti

Action de l'ACTH

L'ACTH stimule la croissance de la corticosurrénale et augmente la sécrétion des stéroïdes, surtout des glucostéroïdes. Elle peut également intensifier, en cas d'hypersécrétion, directement la lipolyse, agir sur les lymphocytes, et accroître la pigmentation cutanée en stimulant la synthèse de *mélanine* qui est ensuite transférée des mélanocytes vers les cellules épidermiques.

Mélanocortines et leurs récepteurs

Depuis quelques années, on réunit sous le nom de mélanocortines certains peptides dérivés de la POMC: l'ACTH et les MSH α , β et γ . Ils agissent par cinq

récepteurs membranaires de séquence voisine (notés de MCR1 à MCR5), qui médient leurs effets centraux et périphériques, hormonaux ou paracrines. Leurs propriétés sont résumées dans le tableau 9.3 . Au niveau de certains récepteurs, l'action de la MSH est antagonisée, de manière unique en physiologie endocrinienne, par un peptide endogène, Agouti (MCR1) ou ART (MCR4). Le récepteur MCR4 du système nerveux central joue un rôle essentiel dans la régulation de la prise alimentaire et la pathogénie de l'obésité.

Hormones gonadotropes

Les hormones gonadotropes LH et FSH contrôlent la fonction de reproduction dans les deux sexes. Elles sont toutes deux sécrétées par un même type de cellules, les gonadotrophes. La *LH* (28 kDa) et la *FSH* (33 kDa) ont toutes deux une structure analogue à celle de la TSH, disposant d'une sous-unité α commune et une sous-unité β spécifique.

Sécrétion de la LH et de la FSH

La sécrétion de ces deux hormones répond essentiellement à celle d'une seule hormone hypothalamique, la *GnRH*, qui stimule d'ailleurs davantage la LH que la FSH. La synthèse de GnRH se fait dans les cellules du noyau arqué et de l'aire préoptique de l'hypothalamus. Sa sécrétion est freinée par la dopamine et les endorphines, et est stimulée par la noradrénaline. L'influence de la lumière sur la rétine agit sur sa libération de manière circadienne. Dans certaines espèces, cette influence fait intervenir la *mélatonine*, hormone de la glande pinéale dont la sécrétion, à maximum nocturne, inhibe les fonctions de reproduction (probablement pas dans l'espèce humaine). La sécrétion de GnRH est également modulée par des phéromones ou les stress physiques (aménorrhée de la marathonnienne ou de l'anorexique) ou psychiques.

La sécrétion de GnRH étant pulsatile, celle de LH, et à un moindre degré celle de FSH, le sont aussi. Chez la femme, les gonadotrophines suivent de plus un rythme menstruel. L'importance de la sécrétion pulsatile de GnRH est démontrée en clinique par l'utilisation de superagonistes à longue durée d'action qui désensibilisent les récepteurs de la GnRH et conduisent à une suppression de la sécrétion de FSH et LH.

Contrôle de la sécrétion de FSH et LH

Les concentrations de LH et FSH sont contrôlées de manière très complexe.

La sécrétion de LH est inhibée par la testostérone (produite par les cellules de Leydig du testicule ou par les cellules intersticielles de l'ovaire) et par l'œstradiol (produite par les cellules de la granulosa ou des cellules de Sertoli du testicule). La sécrétion de FSH est quant à elle surtout bloquée par l'*inhibine* produite par les cellules de Sertoli ou les cellules de la granulosa.

Chez la femme seulement, plusieurs influences positives se surajoutent à ces rétroactions négatives. L'œstradiol, dans certaines conditions d'administration, augmente la réponse de la LH à la GnRH; cela explique le pic de FSH et de LH au milieu du cycle. La progestérone a des effets positifs sur la sécrétion de LH quand elle agit de manière aiguë, alors que son action devient négative

lorsque sa présence est chronique. Enfin, l'*activine*, produite par les gonades, stimule la sécrétion de FSH. L'ensemble de ces régulations rend compte des multiples modifications hormonales que l'on observe au cours du cycle; elles sont décrites dans le chapitre consacré à la physiologie de la fonction de reproduction chez la femme. La prolactine inhibe la libération de GnRH et abaisse les concentrations de FSH et LH. Cet effet explique de nombreux cas d'infertilité et d'aménorrhée.

Chez l'homme, la FSH stimule la spermatogenèse, tandis que la LH active la sécrétion de testostérone, sans rétroaction positive.

Hormone de croissance (GH)

Elle stimule la croissance et le développement post-natal, et elle intervient sur de nombreux métabolismes. C'est un peptide de 191 acides aminés (22 kDa) que l'on parvient actuellement à produire par la biotechnologie.

Synthèse et sécrétion

La synthèse de GH est augmentée par l'hormone hypothalamique GHRH et freinée par la somatostatine hypothalamique, en synergie avec T_3 et le cortisol.

Elle est aussi stimulée par la ghréline, peptide de 28 a.a. sécrété par l'estomac surtout et aussi par le noyau arqué à partir d'un précurseur de 117 a.a. Après acylation par un n-octanoyl sur la sérine en 3, elle agit sur un récepteur différent de celui du GHRH en augmentant le Ca intracellulaire. En plus de son action sur la GH, la ghréline stimule puissamment l'appétit.

Un facteur transcriptionnel tissu-spécifique, dit Pit 1 (appartenant à la famille de protéines à domaine POU), apparaît indispensable à l'expression de GH, comme à celle de TRH, de la prolactine, et peut-être même à celle du récepteur du GNRH. Un autre peptide hypothalamique, la somatostatine, est

un inhibiteur puissant de la sécrétion de GH. De nombreuses autres influences modulent cette sécrétion: elle augmente quand la concentration sanguine en glucose ou en acides gras libres chute, ou bien sous l'effet d'acides aminés comme l'arginine, les agents β -adrénergiques, ou le cortisol. De nombreux stress (anesthésie, fièvre, chirurgie, exercice) accroissent également sa sécrétion. À l'inverse, une charge en glucose et l'augmentation de la concentration en acides gras libres plasmatiques freinent sa sécrétion.

Dans la circulation, la GH est associée à une protéine de liaison spécifique (*growth hormone-binding protein* ou GHBP). Cette protéine est identique à la partie extracellulaire du récepteur membranaire de la GH.

La demie-vie est entre 10 et 30 minutes.

Actions de la GH

Actions générales sur l'organisme

La GH a un effet anabolisant majeur et stimule la croissance staturale. Tous les

aspects du métabolisme des chondrocytes sont stimulés (incorporation de proline dans le collagène, prolifération) et tous les organes s'hypertrophient et s'hyperplasient sous l'effet de la GH (viscères, cœur, muscles, glandes). La GH a de nombreux autres effets métaboliques, dont une action globale de résistance à l'insuline et une activité lipolytique. La GH exerce ses effets métaboliques directement, mais son action sur la croissance et l'anabolisme général utilise un intermédiaire hépatique, la synthèse de somatomédines ou IGF.

Action sur le foie

Une grande partie des effets de la GH sur les développements et les proliférations cellulaires utilisent la médiation d'une famille d'hormones protéiques intermédiaires, les *somatomédines* ou *IGF* (*insulin like growth factors*). Ces sont des peptides de 7 kDa, de structures analogues à la pro-insuline. IGF 1 et IGF 2 sont produits par le foie puis sécrétés de manière stable. Leur demi-vie sanguine est relativement longue du fait de leur liaison à des protéines plasmatiques (IGFBP₁₋₆).

L'IGF 1 est clairement dépendant de l'administration de GH et est bien corrélé avec la progression de la croissance à la puberté. La relation d'IGF 2 avec la GH est moins claire. L'IGF 1 agit au niveau cellulaire après sa liaison à un récepteur membranaire analogue à celui de l'insuline (avec activité tyrosine kinase et autophosphorylation). Le récepteur de l'IGF 2 est différent: il est similaire au récepteur du mannose-6-phosphate, et ses relais cellulaires sont distincts.

Actions cellulaires

La connaissance du mécanisme d'action tissulaire de la GH a beaucoup progressé au cours des dernières années. Comme pour l'insuline, des voies diverses commencent de s'éclaircir, sans que l'on ne puisse encore établir un schéma de mécanisme d'action linéaire.

Récepteur de la GH

Ce récepteur n'utilise qu'un seul relais transmembranaire et ne possède pas d'activité kinase propre.

Il appartient à une famille nouvellement définie de récepteurs qui regroupe les récepteurs à la prolactine, à certaines interleukines (IL 2, IL 3, IL 4, IL 5, IL 6, IL 7, IL 9), au GMCSF (*granulocyte colony stimulating factor*), à l'érythropoïétine, au mpl (oncogène de la leucémie myéloproliférative), au LIF (*leukemia inhibitory factor*), au CNTF (*ciliary neurotrophic factor*).

Le récepteur de la GH est caractérisé par sa capacité à se dimériser et à se lier à une seule molécule d'hormone par l'intermédiaire de deux sites de liaison distincts (la situation est identique pour la prolactine).

Les retards de croissance peuvent correspondre à des mécanismes distincts: un déficit d'hormone de croissance (nanisme harmonieux), un déficit de production de somatomédine (Kwashiorkor), une diminution des récepteurs de GH (chez les pygmées), une mutation de ces récepteurs (syndrome de Laron)

ou une mutation du récepteur de la GHRH.

Transmission du signal. Elle emprunte plusieurs voies (Fig. 9.3) :

1) Voie de la tyrosine kinase JAK 2. La stimulation par la GH entraîne la phosphorylation de nombreuses protéines, dont le récepteur lui-même. C'est en effet le récepteur dimérisé qui active une kinase spécifique qui lui est associée: la JAK 2. Elle appartient à une famille de kinases récemment individualisées, les Janus kinases (ou encore *Just Another Kinase* incluant également les JAK 1, JAK 3 et TyK 2), et elle est caractérisée par la présence de deux domaines kinases. Cette voie aboutit à la phosphorylation d'un facteur transcriptionnel STAT 1 ou STAT 5 (*signal transducer and activator of transcription*). Ces protéines sont également de découverte récente: il en existe au moins six formes et qui possèdent toutes un domaine SH2. Une fois phosphorylée, STAT peut se dimériser et passer dans le noyau où elle interagit avec le promoteur de certains gènes.

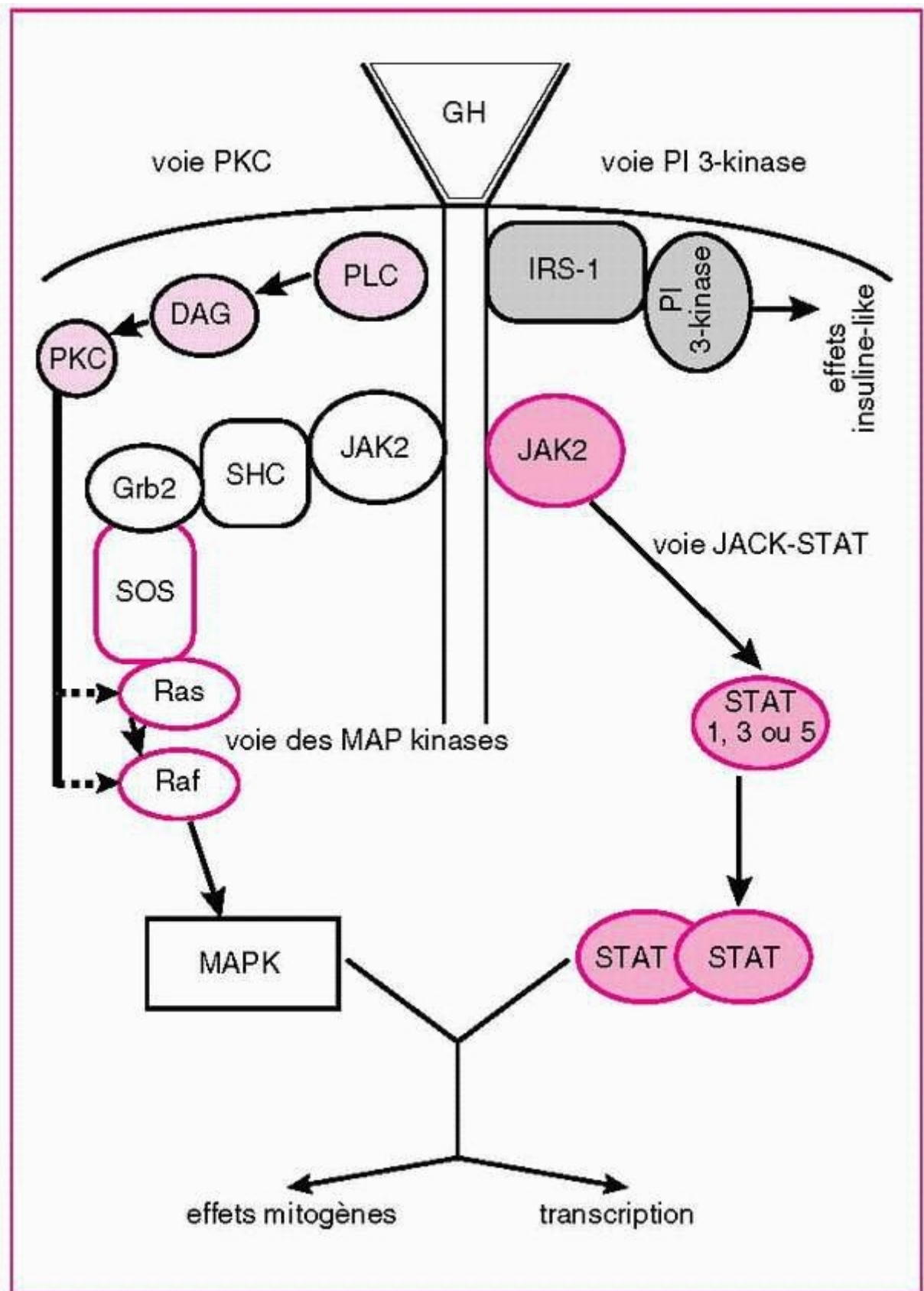


Figure 9.3 Mécanismes cellulaires d'action de la GH.

2) Activation de la voie des MAP kinases dans de nombreux types cellulaires. On a pu montrer que la GH pouvait activer la cascade des MAP kinases et stimuler

la transcription de gènes comme *c-fos*. Cette activation peut faire appel à une étape initiale de phosphorylation par JAK 2, mais également être associée à une activation de la S6 kinase.

3) Voie de la PKC. Dans certains systèmes, la GH stimule la phospholipase C, libérant ainsi de l'IP₃ et du diacylglycérol qui stimule la PKC.

4) Voie de la Pi3 kinase. Certains des effets de type insulinique de la GH pourraient être dus à une activation de la Pi3 kinase par l'intermédiaire de l'IRS.

Toutes ces données restent encore très fragmentaires et ne peuvent être intégrées dans un modèle simple d'action de la GH et des IGF sur la croissance et le métabolisme. Leur mérite est de souligner des voies de recherche dans ce domaine.

Prolactine

Le rôle essentiel de cette hormone de 198 acides aminés (23 kDa) est de stimuler la croissance de la glande mammaire puis la production de lait.

Sécrétion

La sécrétion de la prolactine augmente au cours de la grossesse, répondant à l'accroissement de la concentration circulante d'oestrogènes. C'est la succion du mamelon qui la maintient après la gestation.

À la différence des autres hormones hypophysaires, sa sécrétion est inhibée de manière continue par l'hypothalamus. La *dopamine* joue probablement un rôle déterminant et elle présente toutes les caractéristiques du *PIF* (*prolactin inhibitory factor*). Son action s'opère par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire qui entraîne une chute de la concentration en AMP cyclique.

Les agonistes dopaminergiques, tels que la *bromocriptine*, sont utilisés en clinique pour bloquer la sécrétion de prolactine (par exemple dans le cadre d'un syndrome aménorrhée - galactorrhée lié à un prolactinome, celui-ci représentant en effet 30% des tumeurs hypophysaires).

La sécrétion de prolactine est également freinée par la somatostatine et par sa propre sécrétion. L'hypothalamus peut stimuler la sécrétion de prolactine, mais le véritable PRH (*prolactin releasing factor*) n'a pas encore été identifié. La TRH ou l'ocytocine pourraient jouer ce rôle partiellement.

Action de la prolactine

La prolactine initie le développement des glandes mammaires et est responsable de la sécrétion de lait. À toutes ces étapes, elle agit en synergie avec d'autres hormones, en particulier les oestrogènes, la progestérone, le cortisol, l'insuline. À concentration élevée, la prolactine bloque la synthèse de GnRH et inhibe l'ovulation chez la femme (aménorrhée de la lactation) et la spermatogenèse chez l'homme.

Action cellulaire

La prolactine accroît la transcription de toute une série de gènes impliqués dans la sécrétion de lait, tels que la caséine, la β -lactoglobuline, ainsi que les enzymes nécessaires à la synthèse du galactose. Au niveau cellulaire, la prolactine se fixe à un récepteur membranaire de la même famille que celui de la GH. La connaissance de son mécanisme d'action intracellulaire se superpose à peu près aux données concernant l'action de la GH (activation de JAK kinase et des MAP kinases), avec les mêmes indéterminées quant au processus global d'action.

Hormones post-hypophysaires

Introduction

La post-hypophyse secrète deux nonapeptides de structure voisine: l'hormone antidiurétique ou vasopressine, et l'ocytocine. Bien que leur fonction soit différente, leur synthèse et mode de sécrétion ont de nombreux points communs (Fig. 9.4) (voir aussi « Hypothalamus »).

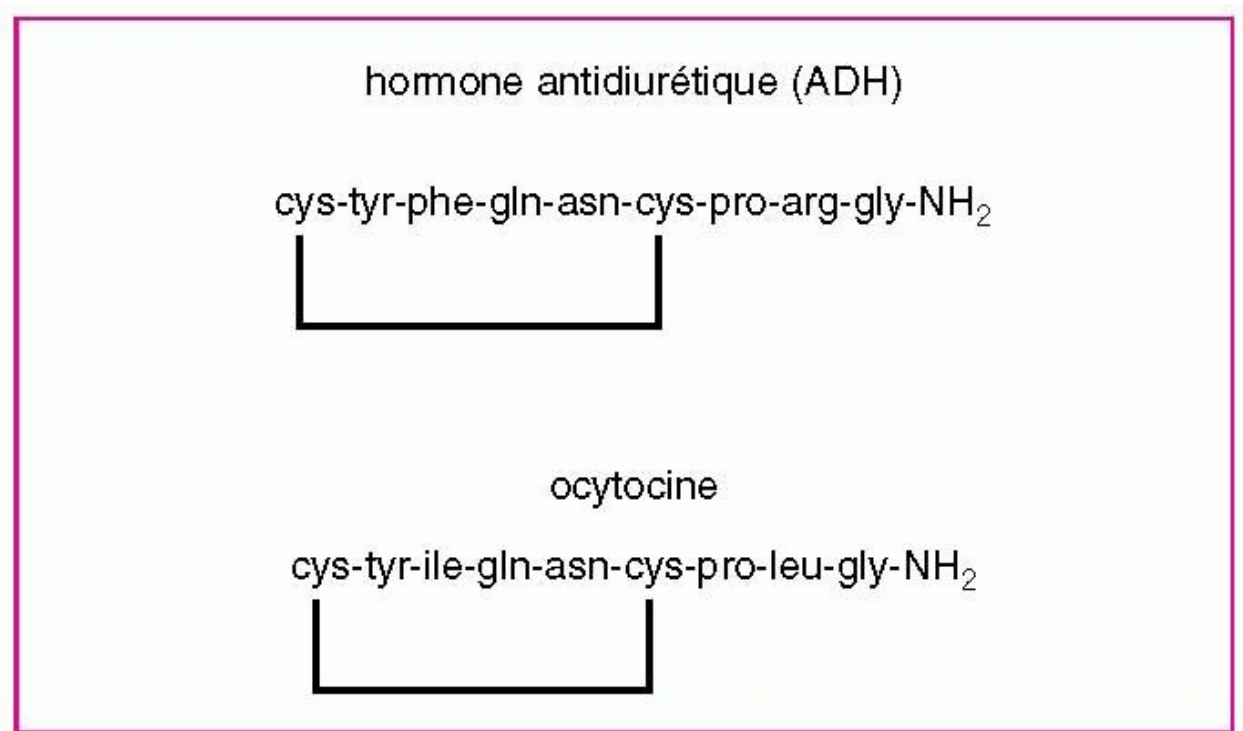


Figure 9.4 Structure des hormones post-hypophysaires.

Synthèse

La vasopressine est essentiellement produite dans le noyau supra-optique de l'hypothalamus, et l'ocytocine dans le noyau paraventriculaire. Les gènes codant pour ces hormones sont semblables et localisés d'ailleurs sur le même chromosome, l'hormone elle-même étant codée par l'exon n° 1 du gène. Le 2^e exon de chaque gène code pour une protéine distincte de 10 kDa servant au transport le long de l'axone, la *neurophysine* 1 pour l'ocytocine et la *neurophysine* 2 pour la vasopressine. Ocytocine et vasopressine ont une durée de vie courte dans le sang, de l'ordre de 10 min.

Sécrétion de la vasopressine

Toute hyperosmolarité plasmatique par perte d'eau entraîne une sécrétion de vasopressine par l'intermédiaire de neurones osmorécepteurs connectés aux neurones à vasopressine. La vasopressine est sécrétée quand l'osmolarité plasmatique dépasse 280 mmol/kg, la sensation de soif apparaissant à 295. Inversement, l'apport hydrique freine cette sécrétion. Les osmorécepteurs hypothalamiques sont extrêmement sensibles, pouvant répondre à une modification de 1 à 2% de l'osmolarité plasmatique.

La sécrétion de vasopressine est aussi augmentée en cas d'hémorragie, d'hypovolémie, d'hypotension, de stress, d'hypoglycémie, et sous l'effet d'un certain nombre d'agents pharmacologiques, nicotine, opiacés, barbituriques, sulfonurées. Inversement, la vasopressine est inhibée par les agonistes adrénergiques, le GABA, l'éthanol, l'ANP (peptide natriurétique auriculaire).

Action de la vasopressine

Action globale

Au niveau du rein, sa principale action est d'augmenter la réabsorption de l'eau libre à partir du filtrat glomérulaire. Cette action se fait sur le tube contourné distal et le tube collecteur, et elle aboutit à l'augmentation de l'osmolarité urinaire.

La vasopressine agit sur d'autres organes: à forte concentration, elle entraîne une constriction des muscles lisses des artérioles et par conséquent une augmentation de la tonicité vasculaire et une hypertension. Elle augmente la glycogénolyse et facilite l'agrégation plaquettaire. Elle potentialise l'effet du CRH sur la sécrétion d'ACTH antéhypophysaire.

Au niveau cellulaire

La vasopressine peut se lier à trois types de récepteurs: V1, V2 et V3 (ou V_{1b}).

Dans le rein, elle se lie à un récepteur dit V2 qui est présent sur la membrane basolatérale des cellules du tube collecteur et par lequel elle active l'adénylyl cyclase. L'activation d'une protéine kinase entraîne une série de réactions et aboutit à l'augmentation de la perméabilité à l'eau de la membrane apicale du tube collecteur. Cette perméabilité est liée à la présence d'un canal à eau spécifique, l'aquaporine 2: c'est une protéine de 271 acides aminés (29 kDa) qui possède six traversées membranaires. L'aquaporine 2 est spécifique de la médulla rénale et est analogue à une autre protéine, l'aquaporine 1, spécifique, elle, du globule rouge et du tube contourné proximal du rein. À côté des diabètes insipides d'origine haute, par défaut de vasopressine, des diabètes insipides dits néphrogéniques sont dus à l'insensibilité du rein à l'action de la vasopressine. Cette insensibilité peut être soit due à une mutation du gène du récepteur V2 altérant un endroit quelconque de la molécule, soit être entraînée par une mutation du gène de l'aquaporine 2.

Dans les autres tissus, muscles, foie, la vasopressine se lie à un récepteur dit V1 par lequel elle augmente la concentration cytoplasmique de calcium après

activation de la phospholipase C. Dans l'antéhypophyse, la vasopressine peut déclencher une libération d'ACTH par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique dit V3 (ou V_{1b}), qui passe aussi par l'intermédiaire de la phospholipase C.

Sécrétion de l'ocytocine

L'ocytocine est sécrétée essentiellement en réponse à la succion du mamelon, sans libération parallèle de vasopressine. Cette sécrétion est inhibée par les endorphines.

Action de l'ocytocine

L'effet principal de l'ocytocine est la contraction des cellules myoépithéliales des alvéoles de la glande mammaire et l'éjection du lait. Chez l'homme la concentration d'ocytocine circulante est identique à celle de la femme, mais son rôle demeure inconnu.

L'ocytocine peut également contracter efficacement le myomètre: son rôle dans le travail normal semble toutefois peu vraisemblable. Elle peut intervenir sur l'hémostase, à la suite de l'accouchement et de la délivrance. En thérapeutique, elle est utilisée pour déclencher le travail.

Hormones post-hypophysaires et comportement sexuel

Des travaux récents sur le campagnol ont montré un rôle de la vasopressine (chez le mâle) et de l'ocytocine (chez la femelle) dans le comportement sexuel. Ces deux hormones sont en effet sécrétées en grande quantité au cours de l'accouplement et la présence (ou l'absence) de leur récepteur dans des régions du cerveau (région prélimbique et noyau accumbens) impliquées dans des circuits dopaminergiques de récompense sont responsables du comportement monogame (ou polygame) de ces animaux. Ces données extrêmement prometteuses et originales n'ont pas encore été étendues à d'autres espèces.

Retour au début

GLANDE SURRÉNALE

Introduction

Les glandes surrénales correspondent en fait à la combinaison de deux entités fonctionnelles distinctes: la partie externe, ou cortex, d'origine mésodermique, est la source des hormones stéroïdes et inclut 80% de la glande; la partie interne dite médullaire produit des catécholamines, et son origine embryologique correspond à des cellules neuroectodermiques.

Anatomiquement, il s'agit de petites glandes d'environ 5 g, rétro-péritonéales et coiffant les pôles supérieurs des reins. Elles sont très vascularisées par des branches de l'aorte et des artères rénales; le sang arrive par des capillaires sinusoïdes par le cortex surrénalien et irrigue ensuite la médullaire. Il quitte la glande par une veine qui se jette dans la veine cave inférieure à droite et dans la veine rénale à gauche. Cette disposition anatomique expose la médullaire aux fortes concentrations de stéroïdes provenant du cortex surrénal.

Cortex surrénal

Anatomie

Au cours de la vie intra-utérine, le cortex surrénal apparaît dès la 8^e semaine et il est initialement beaucoup plus gros que le rein. À ce stade, il contient deux zones: un néocortex périphérique (15%) inactif et indifférencié, et un cortex fœtal (85 %) actif responsable de la production des stéroïdes pendant toute la vie intra-utérine. À la naissance, cette zone fœtale s'atrophie et disparaît en quelques mois, tandis que la zone externe se différencie en cortex adulte, avec ses trois couches bien différenciées.

La zone glomérulaire, la plus externe, est chargée de la sécrétion d'aldostérone; la zone moyenne, fasciculée, est la plus épaisse; elle est responsable de la sécrétion des glucocorticoïdes; enfin la zone interne, réticulée, sécrète les androgènes.

À côté des stéroïdes, le cortex sécrète un peu d'*ouabaine* endogène, sans doute à partir de la zone glomérulée. Le rôle physiologique de cette sécrétion n'est pas encore déterminé.

Synthèse des hormones corticostéroïdes

Le précurseur de toutes les hormones corticostéroïdes est le *cholestérol*. Celui-ci provient essentiellement du cholestérol circulant, présent dans les lipoprotéines de basse densité (LDL). Il peut être aussi synthétisé localement à partir de l'acétyl CoA, mais c'est là une voie mineure. La première étape de toutes les voies de synthèse est la transformation du cholestérol en $\Delta 5$ prégnénolone sous l'effet d'une enzyme de coupure, la 20,22-desmolase. C'est l'étape limitante pour la synthèse de tous les stéroïdes. Comme ces hormones ne sont pas stockées dans la glande, tout besoin aigu en hormones, en particulier en cortisol, nécessite une activation de toute la séquence de réaction et en particulier de la desmolase.

La plupart des réactions biochimiques d'oxydation et d'hydroxylation conduisant aux hormones corticostéroïdes sont catalysées par des cytochromes P 450.

La voie de synthèse du *cortisol*, principale hormone glucocorticoïde, est représentée figure 9.5 . Il est intéressant de noter que les étapes de cette voie impliquent trois compartiments intracellulaires: vacuoles d'endocytose, mitochondries et réticulum endoplasmique.

La synthèse des *androgènes* se fait dans la zone réticulée. L'étape principale, catalysée par la 17,20-desmolase, produit la déhydroépiandrostènedione (DHEA) sous la forme de sulfate de DHEA, et l'androstènedione (Fig. 9.6). Ces androgènes sont d'activité faible, mais ils sont convertis à la périphérie en testostérone, qui correspond à la moitié des sources d'androgènes chez la femme, et aussi en œstradiol représentant alors la totalité de la production d'œstrogènes après la ménopause. Chez l'homme, ces précurseurs androgéniques ne jouent qu'un rôle physiologique limité. Il faut noter que la 17-hydroxylation est commune aux voies de synthèse du cortisol et des

androgènes. Ceux-ci s'accumulent si la synthèse du cortisol est inhibée au delà de cette étape.

La synthèse des minéralocorticoïdes (aldostérone) se fait dans la zone glomérulaire à partir de la corticostérone (Fig. 9.7).

On connaît plusieurs inhibiteurs de la synthèse des hormones de la corticosurrénale, l'*aminoglutéthimide* au niveau de la desmolase, et la *métopirone* au niveau de la 11-hydroxylation (spécifique pour le cortisol).

Métabolisme des corticostéroïdes

Le *cortisol* circulant dans le sang est lié à plus de 80% à la *transcortine* (CBG), une glycoprotéine de 52 kDa; le reste constitue la fraction libre et active. Sa demi-vie est d'environ 90 minutes. La concentration de transcortine est augmentée au cours de la grossesse et de l'administration d'oestrogènes, ce qui augmente en parallèle la concentration du cortisol total. Il est en équilibre dans le sang avec son analogue 11-céto, la *cortisone*, peu active. L'interconversion entre les deux composés est réalisée par une 11 β -déshydrogénase, présente dans de nombreux tissus. La plus grande partie du cortisol et de la corticostérone est réduite et conjuguée par le foie, puis excrétée dans les urines sous forme de glucuronides.

L'*aldostérone* circule dans le sang liée à une globuline de liaison spécifique, à la transcortine et à l'albumine. Sa demi-vie n'est que de 20 min. Son métabolisme se fait également dans le foie sous forme de glucuronides.

Les *androgènes* sont transformés dans le foie en androstérone et étiocolanolone, métabolites communs avec les androgènes testiculaires. Le sulfate de DHEA est directement excrété dans les urines, et il est spécifique de la glande surrénale.

Dans le tableau 9.4 sont indiquées les concentrations plasmatiques (à 8 h du matin) et les débits de sécrétion des principaux corticostéroïdes.

	Concentration plasmatique ($\mu\text{g/dl}$)	Débit de sécrétion (mg/j)
Cortisol	13	15
Corticostérone	1	3
11-Désoxycortisol	0,16	0,40
Désoxycorticostérone	0,07	0,20
Aldostérone	0,009	0,15
18-OH corticostérone	0,009	0,10
Sulfate de DHEA	115	15

Régulations

Glucocorticoïdes

La sécrétion du cortisol est sous le contrôle exclusif de l'axe hypothalamo-hypophysaire et donc du *CRF* et de l'*ACTH*. En l'absence d'*ACTH*, la sécrétion des glucocorticostéroïdes cesse presque complètement. L'action de l'*ACTH* est complexe et porte sur toutes les étapes de la synthèse et de la libération des hormones. Après liaison à son récepteur membranaire, étape qui requiert du calcium, l'effet essentiel de l'*ACTH* est de stimuler l'adénylyl cyclase, mais aussi la voie des phosphatidyl-inositols. L'*ACTH* conduit ainsi à la phosphorylation de nombreuses protéines par les protéines kinases A et C. À court terme et en quelques minutes, l'*ACTH* augmente la libération d'hormones dans le sang et accélère la production de prégnénolone à partir de cholestérol. À moyen terme, elle augmente aussi la transcription des différents cytochromes impliqués dans les voies de biosynthèse ainsi que le récepteur des LDL. À long terme, elle a un effet trophique, augmentant la taille et le nombre des cellules corticosurréaliennes; cet effet se produit de manière synergique avec celui de l'IGF.

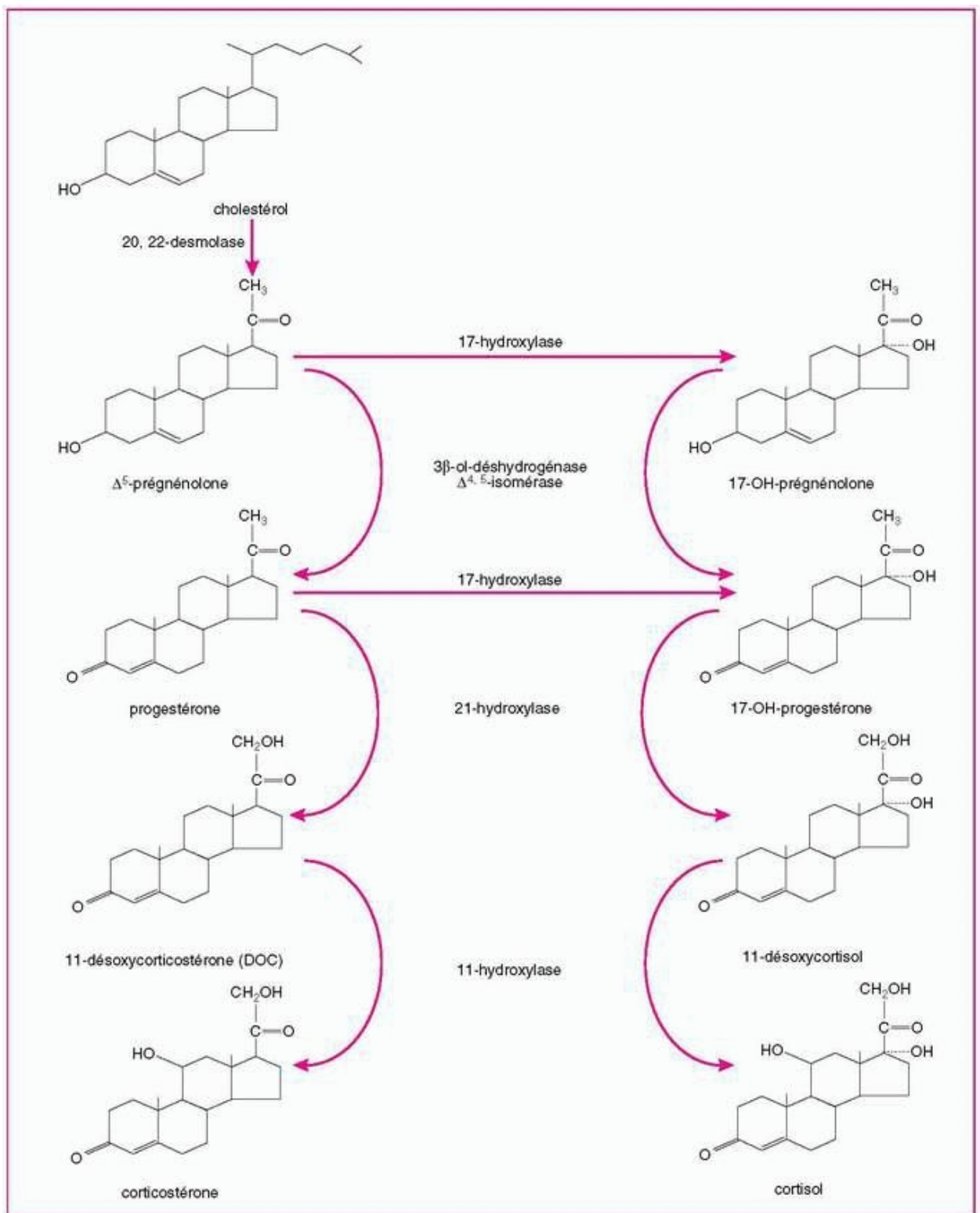


Figure 9.5 Voie de synthèse des glucocorticoïdes.

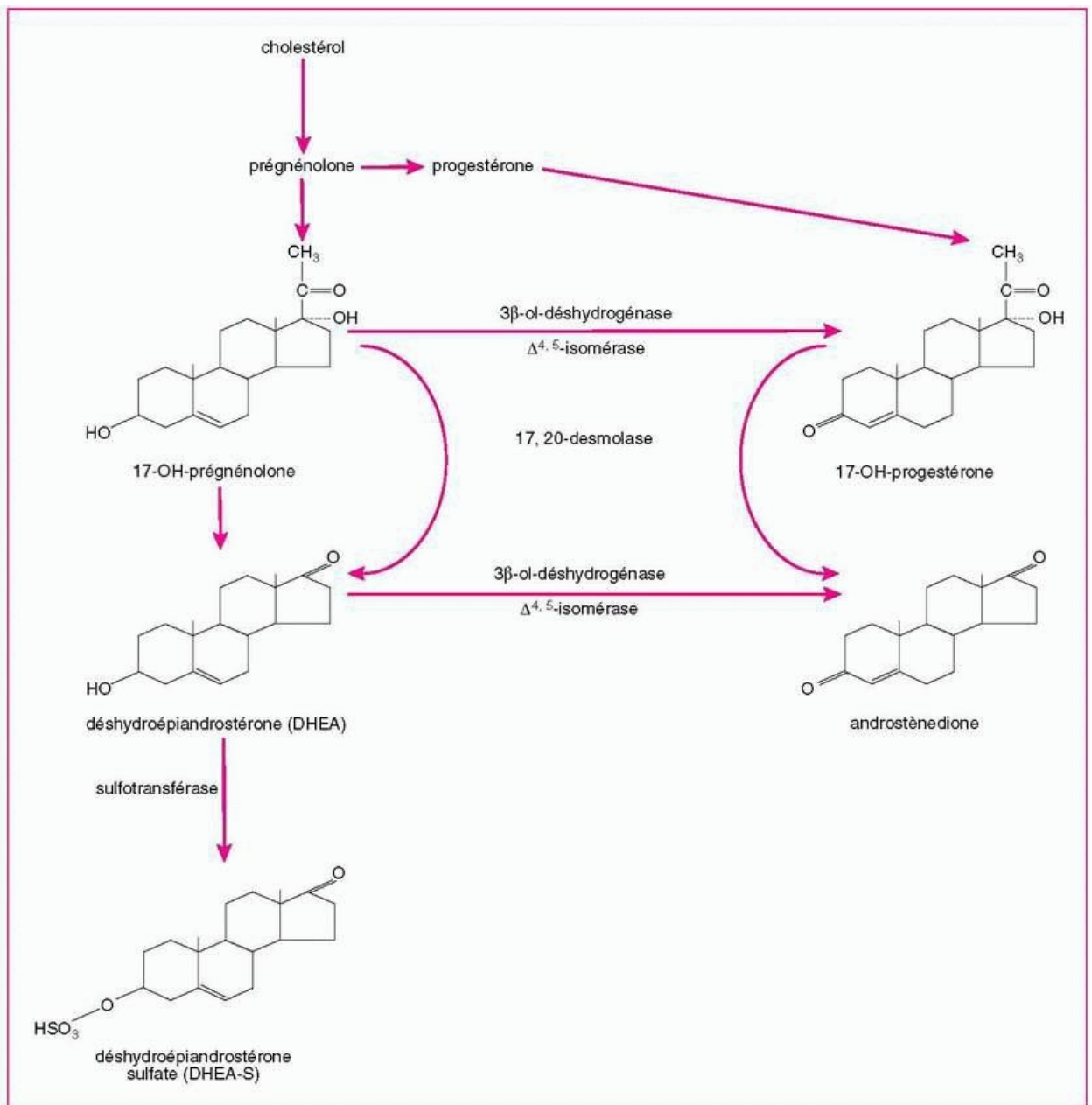


Figure 9.6 Voie de synthèse des androgènes.

Le cortisol est le régulateur principal des hormones corticostéroïdes, agissant par rétroaction négatif de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien; il détermine ainsi les taux de sécrétion de toutes les hormones corticostéroïdes, à l'exception de l'aldostérone.

La sécrétion de cortisol, comme celle de l'ACTH, est soumise à un rythme circadien, avec un maximum juste avant le réveil et un nadir au milieu de la nuit. À ce rythme se surimposent 7 à 13 poussées de sécrétion par jour (Fig. 9.8). Chez le rat qui se nourrit pendant la nuit, le pic d'ACTH et de corticostérone apparaît au début de la phase d'alimentation. La cortisolémie est de plus augmentée au cours du stress (chirurgie, douleur, fièvre, infection, brûlure, exercice, anxiété, hypoglycémie). Ce taux varie peu avec l'âge.

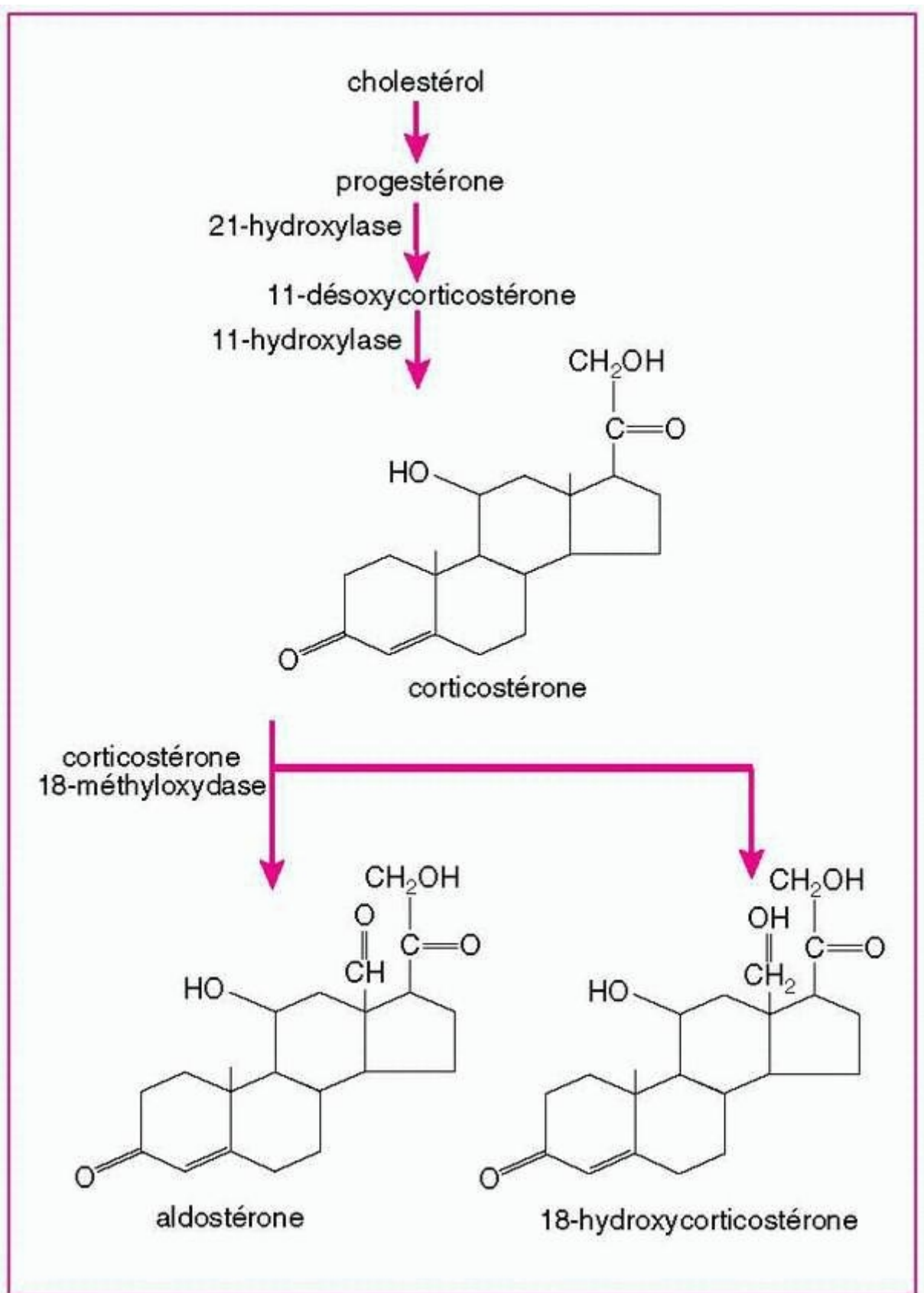


Figure 9.7 Voie de synthèse de l'aldostérone.

Androgènes

Les cellules de la zone réticulée sont équipées de récepteurs membranaires

pour l'ACTH qui contrôle donc la synthèse des androgènes surrénaliens comme celle du cortisol avec le même rythme circadien (Fig. 9.8). La sécrétion de DHEA et du sulfate de DHEA augmente de l'enfance à l'âge adulte, mais diminue beaucoup au cours du vieillissement.

Minéralocorticoïdes

La sécrétion d'aldostérone est soumise à un triple contrôle: par l'ACTH, l'*angiotensine* et le *potassium*. L'ACTH stimule la production d'aldostérone mais cette action est mineure dans les conditions physiologiques. En fait, la sécrétion de l'aldostérone est remarquablement sensible aux variations de l'*équilibre hydrominéral*, en particulier à la réduction du volume circulant par l'intermédiaire de signaux rénaux, ainsi qu'à l'augmentation de la kaliémie. En cas d'*hyponatrémie*, la réduction associée du volume plasmatique, liée au déplacement d'eau vers le secteur intracellulaire (voir le chapitre sur le rein), entraîne une diminution du débit sanguin artériel rénal. L'artéiole afférente de l'*appareil juxtaglomérulaire* sécrète alors de la *rénine* dans la circulation générale. Cette enzyme convertit l'angiotensinogène, d'origine hépatique, en un décapeptide, l'*angiotensine I*. Celle-ci est ensuite coupée en un octapeptide, l'*angiotensine II*, par l'*enzyme de conversion* d'origine vasculaire et pulmonaire. Dans la zone glomérulée de la corticosurrénale, l'angiotensine II stimule la production d'aldostérone par l'intermédiaire de la cascade Ca^{++} , phosphatidyl-inositol, activation de la protéine kinase C. Le facteur limitant dans cette régulation est la production de rénine qui est augmentée en cas d'hypovolémie, d'hémorragie et d'hyponatrémie, le chémorécepteur étant situé au niveau de la macula densa, partie initiale du tubule distal, qui est sensible au débit de sodium passant par cette partie du tubule (Fig. 9.9). Cette production est aussi augmentée par la position debout et sous l'effet des β -adrénergiques, des prostaglandines.

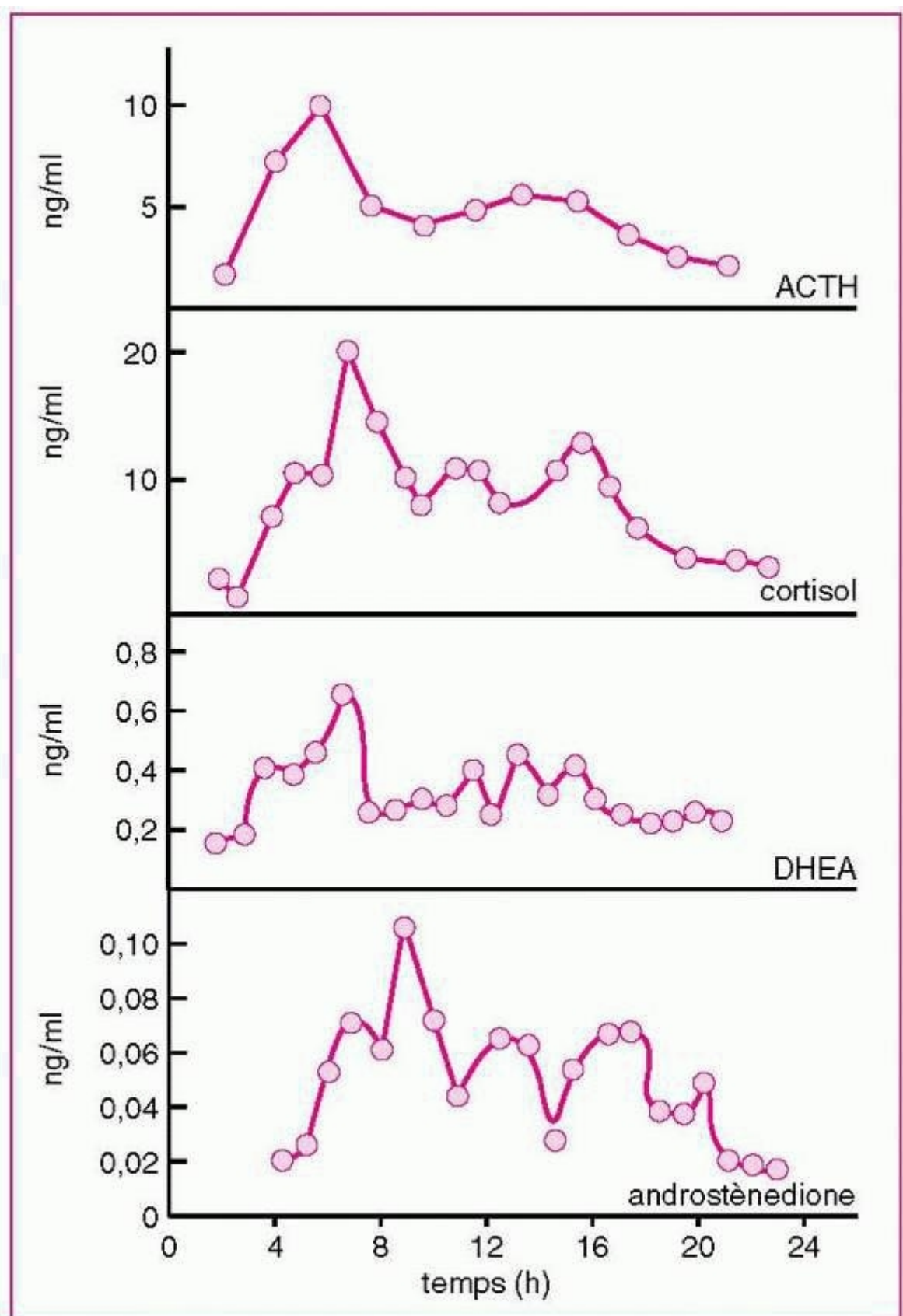


Figure 9.8 Rythme circadien de l'ACTH et des hormones corticostéroïdes.

La libération de rénine est inhibée par l'hypernatrémie et par l'angiotensine II, celle de l'aldostérone l'est par les peptides atrionatriurétiques. Par ailleurs, toute

augmentation de la *kaliémie* augmente directement la production d'aldostérone. Cette action est due à une dépolarisation de la membrane des cellules de la glomérulée et à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium.

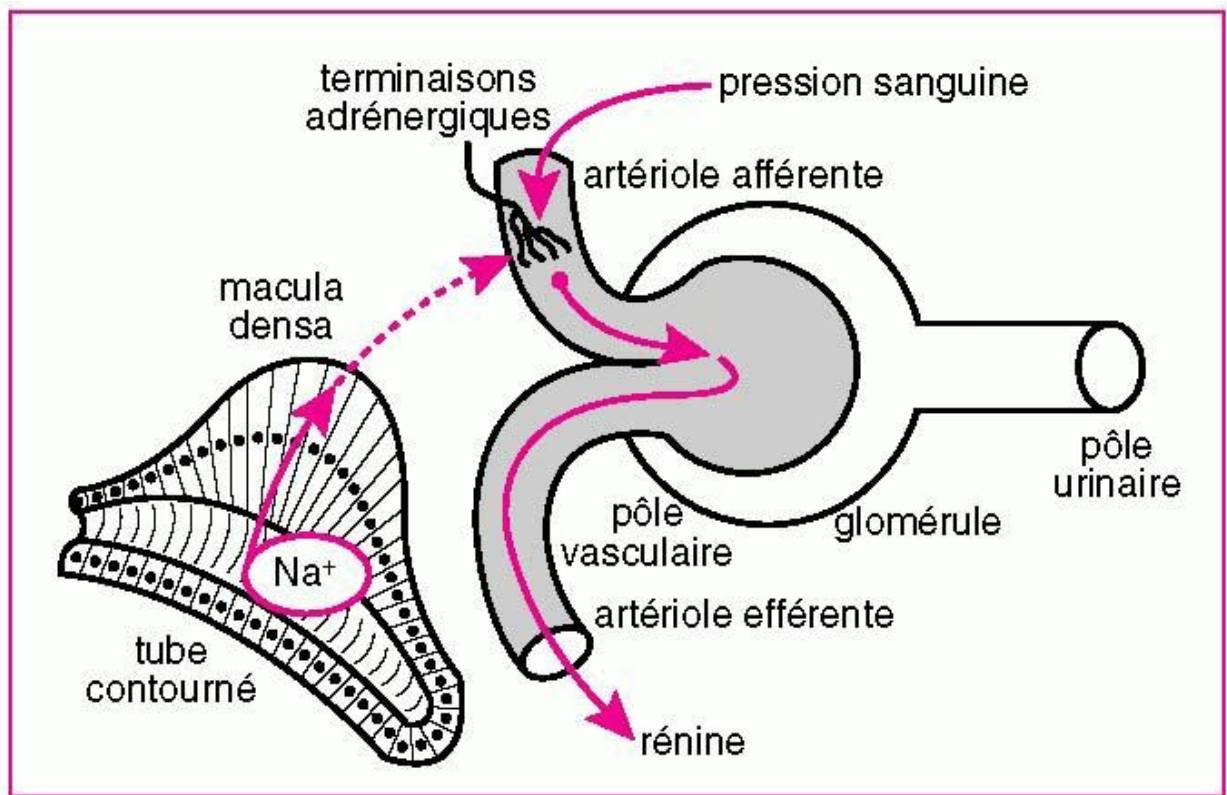


Figure 9.9 L'appareil juxtaglomérulaire et la sécrétion de rénine.

Enfin, un certain nombre d'autres régulations jouent un rôle accessoire: la sécrétion d'aldostérone est stimulée par l'acétylcholine et la sérotonine; elle est inhibée par la dopamine. De nombreux agents pharmacologiques agissent sur ces voies de régulations. Ils sont utilisés dans le traitement de l'hypertension (Fig. 9.10).

Action des hormones corticosurréaliennes

Action du cortisol

Au niveau de l'organisme

Certaines des actions du cortisol sont directes et explicables par la seule interaction du complexe cortisol-récepteur des glucocorticoïdes avec ses sites de liaison nucléaires. D'autres résultent d'une interaction plus complexe avec différents systèmes hormonaux; le cortisol joue un rôle alors «permissif», par exemple en synergie avec le glucagon. Il est possible, mais loin d'être prouvé, que certains des effets du cortisol puissent être dus à une interaction avec la membrane plasmique.

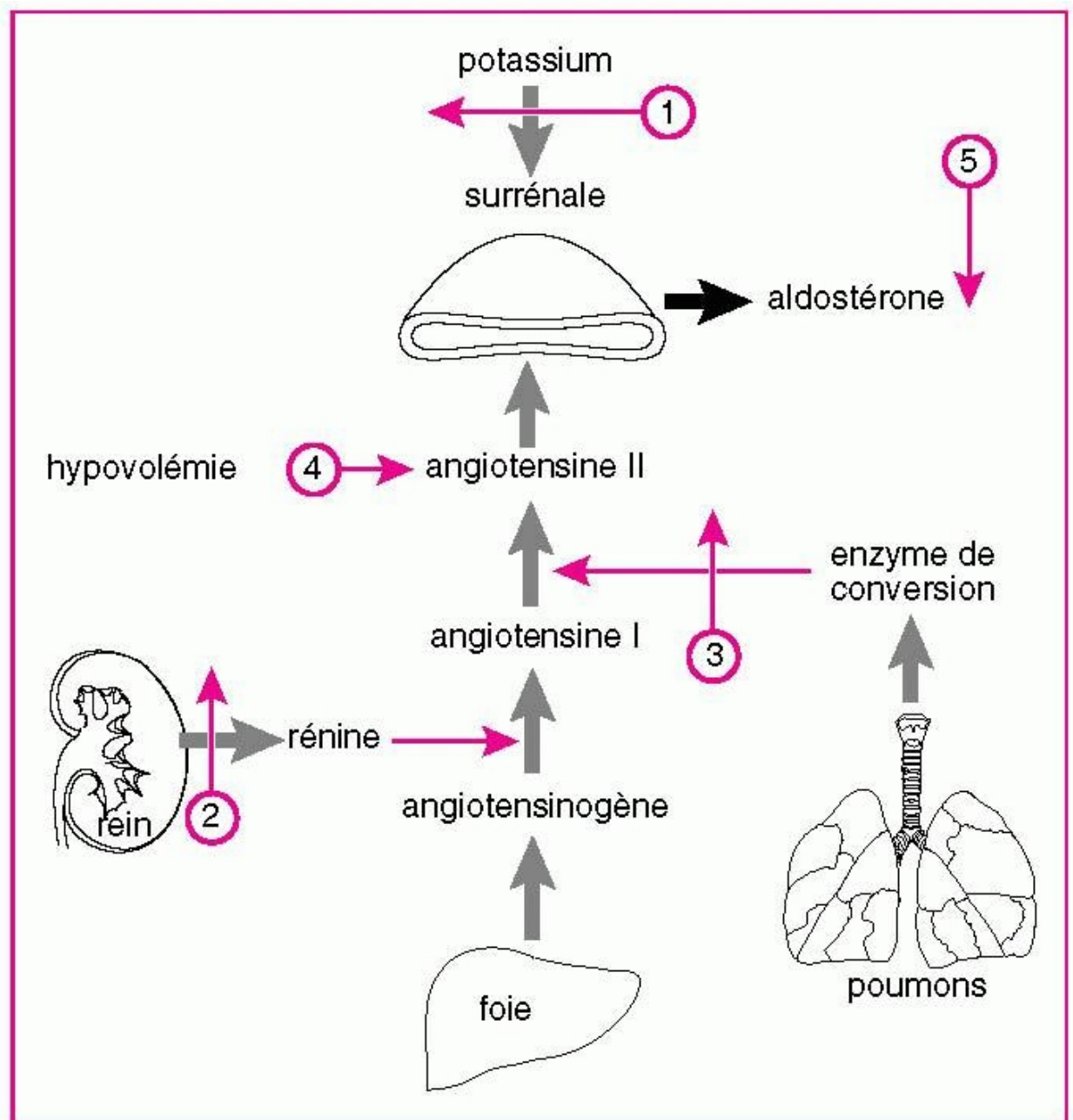


Figure 9.10 Contrôle de la sécrétion d'aldostérone. 1. bloqueurs calciques: empêchent la stimulation par le potassium; 2. bêtabloqueurs: freinent la sécrétion de rénine; 3. captopril: inhibe l'enzyme de conversion; 4. saralazine: inhibe l'action de l'angiotensine II; 5. spironolactone: inhibe l'action de l'aldostérone.

Les rôles du cortisol en réponse au stress et dans le maintien de l'équilibre hydrocarboné en font une hormone essentielle à la vie.

Effets sur le métabolisme intermédiaire

Le cortisol augmente la production hépatique de glucose et la synthèse de glycogène à partir des acides aminés. Il augmente le *catabolisme protéique musculaire*, entraînant la libération dans le sang d'acides aminés qui seront convertis en glucose dans le foie par la voie de la *gluconéogenèse* (en

synergie avec le glucagon) et aussi en *glycogène* (en synergie avec l'insuline) (Fig. 9.11). En dehors du foie, le cortisol s'oppose généralement à l'action de l'insuline et entraîne donc une hyperglycémie. Sur les tissus adipeux, il accroît la lipolyse en synergie avec l'adrénaline, mais aussi la différenciation des adipocytes et la lipogenèse. Lorsqu'il est sécrété en excès, le cortisol modifie la répartition des graisses et entraîne une obésité tronculaire.

Le cortisol a une action catabolique prédominante sur les muscles, les os, le tissu conjonctif, et il provoque des atrophies musculaire et cutanée et une ostéoporose.

Action sur les systèmes immunitaires et inflammatoires

Les glucocorticoïdes inhibent toutes les *réactions inflammatoires* dont les médiateurs sont les *prostaglandines*, les *thromboxanes* et les *leukotriènes*.

Une hypothèse restée longtemps classique a été l'induction par les glucocorticoïdes de la synthèse de *lipocortines*, qui inhiberaient la phospholipase A2 et donc la libération d'acide arachidonique.

L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes, comme celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens d'ailleurs, est probablement due à la répression spécifique de la synthèse d'une isoforme particulière de la *cyclooxygénase*, inducible par l'interleukine 1 et appelée COX-2, par opposition à l'isoforme COX-1, constitutionnelle. De manière plus importante, le cortisol réprime l'activité du facteur transcriptionnel NFκB et, par ce biais, diminue la synthèse de toute une série d'interleukines. Il inhibe aussi la migration des leucocytes vers les sites d'infection et diminue leur activité phagocytaire. Il supprime les réponses immunitaires en diminuant le nombre de *lymphocytes T* circulants, en particulier les T₄, par l'intermédiaire de l'inhibition de la production d'*interleukine 2*.

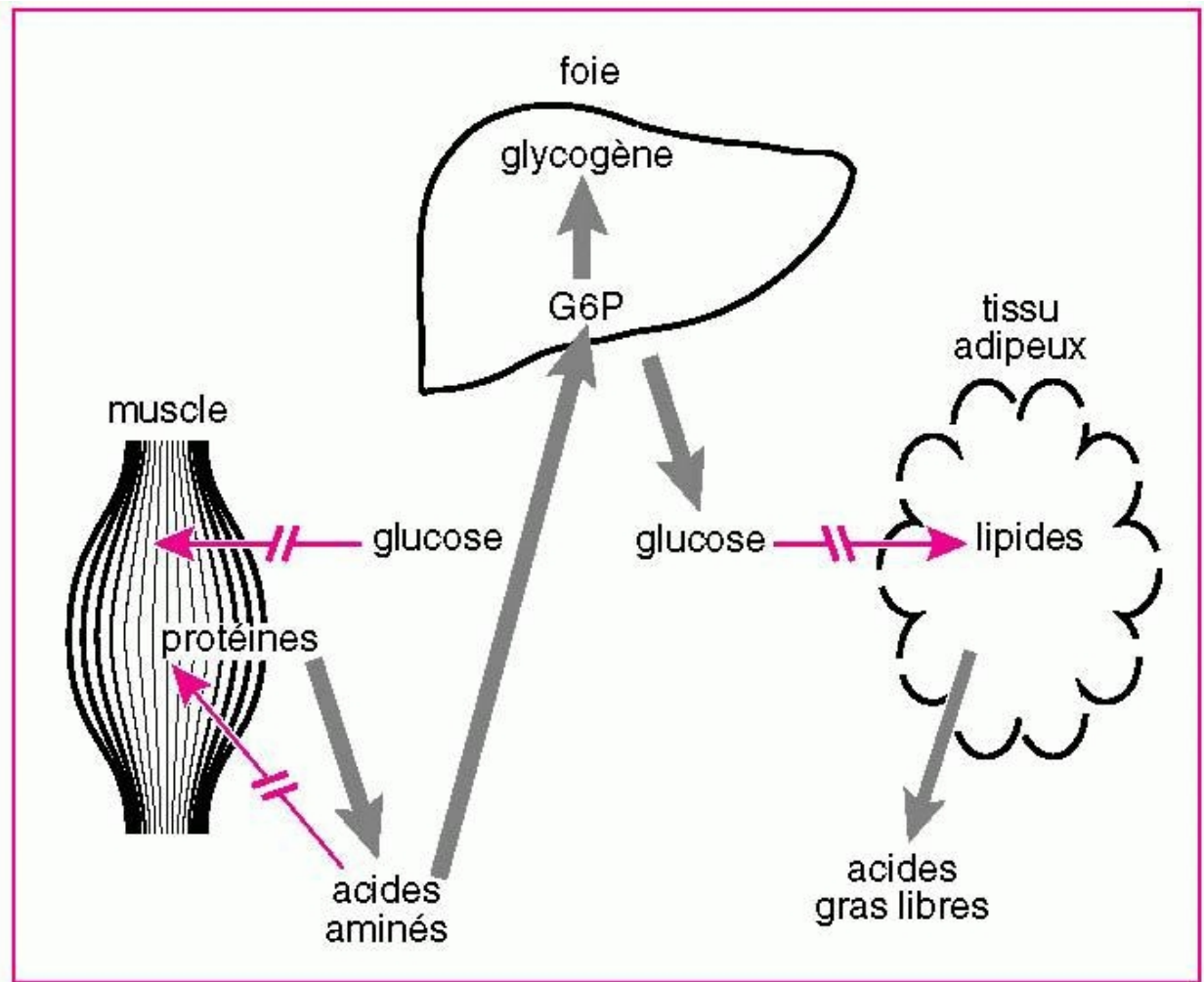


Figure 9.11 Effets métaboliques du cortisol (les effets de l'insuline, inhibés par le cortisol sont indiqués en bleu).

Actions diverses

Les actions du cortisol sur le système nerveux central sont multiples et préférentiellement stimulantes, en particulier au niveau du système limbique et de l'hypothalamus. Le cortisol décroît par contre les acuité visuelle, auditive, olfactive et gustative (vis-à-vis du sel en particulier). Il maintient la pression artérielle et augmente la filtration glomérulaire.

Chez le fœtus, le cortisol est nécessaire à la maturation du système nerveux central, de la rétine, du tractus digestif et du poumon. Il est en particulier responsable de la synthèse du *surfactant pulmonaire*, phospholipide essentiel pour le maintien de la tension de surface alvéolaire, et donc pour la respiration à la naissance.

Au niveau cellulaire

L'essentiel des effets du cortisol est lié à la liaison de l'hormone avec son récepteur. Celui-ci existe dans le cytosol sous forme d'un complexe avec trois membres de la famille des *heat shock proteins* (Hsp): Hsp 90, 70 et 56. Hsp 90 (la plus abondante de cette famille) et Hsp 70 se fixent au domaine de liaison

hormonale. Cette association est déplacée par l'hormone.

Quant à Hsp 56, il s'agit en fait d'une immunophiline caractérisée par son activité arotamase et par sa capacité à lier les agents immunosuppresseurs tels que la cyclosporine ou la rapamycine.

Ayant lié le cortisol, le récepteur peut rejoindre le noyau, se dimériser, et se lier à des sites spécifiques sur le DNA, ou GRE. Ce mécanisme est différent de celui du récepteur des hormones thyroïdiennes qui ne lie pas d'Hsp, qui n'existe pas à l'état libre dans le cytosol et qui peut se lier au DNA en l'absence d'hormone. Le GRE est une séquence palindromique GGTACAnnnTGTTCT (commune aux sites spécifiques pour les récepteurs des minéralocorticoïdes des androgènes et de la progestérone). L'interaction du récepteur avec ce site entraîne une transactivation du promoteur de nombreuses enzymes (les plus classiques sont la tyrosine aminotransférase, la tryptophane oxygénase, la PEP carboxykinase, l'aspartate aminotransférase). La phosphorylation du récepteur y joue un rôle important. Dans certains cas, l'action du cortisol conduit à une répression de la synthèse de certaines protéines, probablement par l'interaction d'autres facteurs transcriptionnels de type AP1 (*Jun* et *Fos*).

Action des androgènes

Les androgènes surrénaliens agissent sur leurs tissus cibles après leur conversion locale en testostérone ou en estradiol. Leur mécanisme d'action se confond donc avec celui de ces hormones (voir le chapitre sur le testicule).

Action des minéralocorticoïdes

Action sur l'organisme

Le rein est le principal site d'action de l'aldostérone; elle stimule la *réabsorption* du Na^+ par le tube contourné distal et le tube collecteur. En même temps, l'aldostérone augmente l'excrétion des ions K^+ et H^+ , provoquant une tendance à l'hypokaliémie et l'alcalose. L'administration prolongée d'aldostérone entraîne une rétention sodique et une hypertension. Néanmoins, au bout de quelques jours, un phénomène classique d'*échappement* survient: la rétention sodique cesse du fait de la mise en jeu de la sécrétion d'ANF; l'hypokaliémie et l'hypertension persistent malgré tout.

L'aldostérone stimule également la résorption du Na^+ au niveau du côlon, des glandes salivaires et cutanées. Une part de l'effet hypertensif pourrait être due à la présence de récepteurs dans les muscles lisses des artères et dans le cœur.

Action au niveau cellulaire

Comme le cortisol, l'aldostérone se lie à un récepteur qui agit comme un facteur d'activation de la transcription sur une séquence d'ADN commune avec le GRE, augmentant la synthèse d'un certain nombre d'enzymes (Na^+K^+ ATPase, citrate syntase), ou de canaux ioniques.

La concentration de cortisol circulant est au moins 1000 fois plus élevée que celle de l'aldostérone. De plus le récepteur des minéralocorticoïdes a une affinité pour le cortisol supérieure à celle pour l'aldostérone. Normalement, le

récepteur minéralocorticoïde devrait être constamment occupé par le cortisol. En fait, il existe dans le rein une concentration très élevée de 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, enzyme qui convertit le cortisol actif en cortisone inactive: c'est ainsi que l'aldostérone parvient à occuper son propre récepteur. La situation est plus complexe dans l'hippocampe qui contient les deux types de récepteurs, et où les deux hormones cortisol et aldostérone ont des effets bien différents.

Des données et des arguments solides semblent être en faveur d'une action supplémentaire, non génomique, de l'aldostérone. Elle pourrait augmenter la concentration cellulaire de Na⁺ comme du K⁺ et de Ca⁺⁺ en quelques minutes, avec une bonne affinité (0,1 nM) en stimulant l'échangeur Na⁺/H⁺. Cette stimulation se ferait après la liaison à un récepteur membranaire et après l'activation de la phospholipase C par un mécanisme impliquant le GTP. À la différence du récepteur nucléaire, la liaison de l'aldostérone au récepteur membranaire n'est pas inhibée par le cortisol ou l'antagoniste spécifique *spironolactone*. Ces effets non génomiques sont très rapides (10 min) contre 1 à 2 h pour les effets génomiques.

Retour au début

ATRIOPEPTINE OU PEPTIDE NATRIURÉTIQUE AURICULAIRE

L'atriopeptine, ou peptide natriurétique auriculaire, ou encore facteur atrial natriurétique, n'est pas sécrété par les surrénales. Nous le décrivons néanmoins ici car il exerce des effets opposés à l'aldostérone que nous avons présentée ci-dessus. Ce facteur natriurétique d'origine cardiaque, longtemps soupçonné, a été identifié il y a une quinzaine d'années. Il s'agit d'un peptide de 28 acides aminés, l'atriopeptine, synthétisé et sécrété par les oreillettes cardiaques à la suite d'une augmentation de la volémie et donc de la distension des parois auriculaires. Il entraîne une diurèse avec natriurie et augmente la filtration glomérulaire; c'est un vasodilatateur et un hypotenseur. Ces effets sont liés à l'activation d'une *guanylyl cyclase* qui est partie intégrante de son récepteur membranaire. De plus, l'atriopeptine diminue la production de rénine et d'aldostérone et s'oppose ainsi, à tous les niveaux, au système rénine-angiotensine. Enfin, il diminue la sécrétion de vasopressine. L'atriopeptine apparaît comme une hormone d'action aiguë, mais ses effets à long terme et sa physiopathologie sont mal connus.

Médullosurrénale

Gros ganglion sympathique, la glande médullosurrénale est à l'origine de la sécrétion de toute l'*adrénaline* et d'une petite partie de la *noradrénaline* qui circulent dans le sang. On recouvre sous le nom de *catécholamines* trois dérivés de la phényléthylamine: la *dopamine* qui est un neuromédiateur central, la *noradrénaline* qui est un neuromédiateur des fibres sympathiques et l'*adrénaline* qui a une action essentiellement hormonale. À côté de ces catécholamines, la médullosurrénale sécrète un peptide de 52 acides aminés, hypotenseur et anti-agrégant plaquettaire, l'*adrénomédulline*. Son rôle physiologique exact n'est pas encore déterminé.

Embryologie et histologie

Tous les neurones du système nerveux autonome dérivent de la crête neurale. Leur croissance dépend essentiellement du *NGF* (*nerve growth factor*). Très tôt au cours du développement embryonnaire, les cellules primitives ou sympathogonies se différencient en sympathoblastes (à l'origine des ganglions sympathiques) et en chromoblastes qui vont donner la médullosurrénale. Celle-ci se forme entre la 2^e et la 4^e semaine de la vie foetale, la glande étant parfaitement fonctionnelle à la naissance. Chez l'adulte, la médullosurrénale pèse 1 g et est composée de cellules *chromaffines* (nommée ainsi car elles fixent le bichromate de potassium) caractérisées par la présence de granules de sécrétion.

Métabolisme des catécholamines

Voie de biosynthèse

La biosynthèse des catécholamines à partir de la tyrosine est simple: elle implique seulement quatre étapes (Fig. 9.12). Toutes les enzymes impliquées sont solubles à l'exception de la dopamine β -hydroxylase.

La première étape de transformation en *DOPA* (hydroxylation) est limitante dans cette série de réactions. Elle nécessite la présence de fer ferreux et implique l'oxydoréduction de biophtérine. L'activité de cette enzyme est inhibée par de nombreux composés comme l' α -méthyl tyrosine, et par les catécholamines elles-mêmes qui exercent une rétroaction négative sur cette étape de synthèse. L'enzyme peut être activée par une phosphorylation dépendant de l'AMP cyclique.

La deuxième étape de transformation en *dopamine* est catalysée par la dopamine décarboxylase, une enzyme peu spécifique qui emploie le phosphate de pyridoxal comme cofacteur. La dopamine β -hydroxylase transforme la dopamine en noradrénaline en présence d'acide ascorbique et d'oxygène. Cette enzyme est uniquement présente dans les granules. Enfin, la noradrénaline est méthylée en adrénaline par la phényléthanolamine N-méthyl transférase.

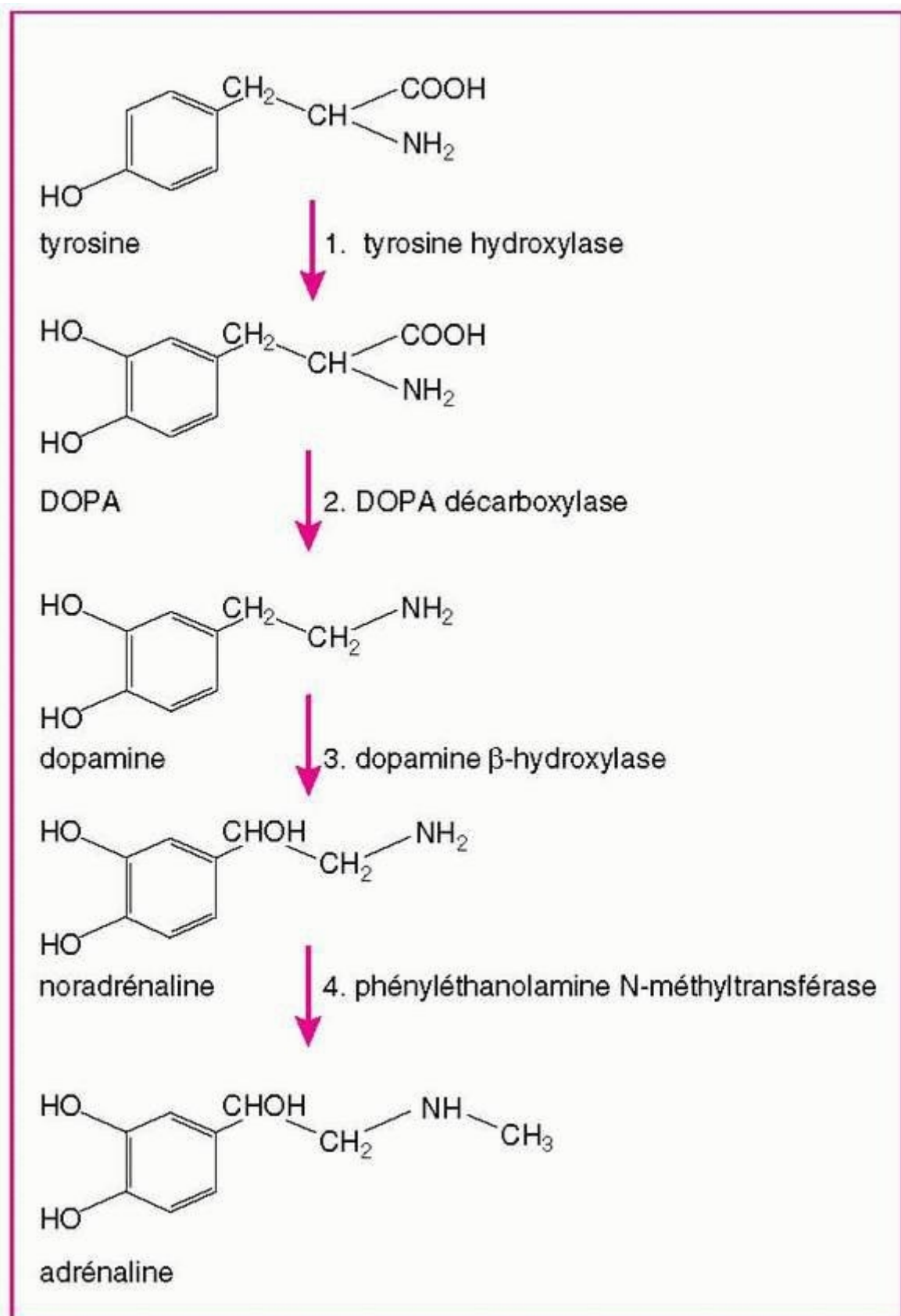


Figure 9.12 Voie de synthèse des catécholamines.

Contrôle de la biosynthèse

Le cortisol, produit localement dans la corticosurrénale, induit directement la

synthèse de phényl éthanolamine N-méthyl transférase. De plus, une stimulation nerveuse préganglionnaire active la tyrosine hydroxylase et la dopamine β -hydroxylase. En vidant les stocks cellulaires, elle libère aussi la tyrosine hydroxylase de sa rétroaction négative locale par les catécholamines.

Stockage et sécrétion des hormones

Toute l'adrénaline circulante provient de la médullosurrénale. À l'inverse, la plus grande partie de la noradrénaline provient des terminaisons nerveuses sympathiques et du cerveau. Dans la médullosurrénale, les catécholamines sont stockées dans des granules de diamètre 60 à 200 nm. Ils contiennent de l'ATP, des catécholamines et des protéines dont le composant principal est la *chromogranine A*, une protéine de 77 kDa. On trouve aussi de la dopamine β -hydroxylase et des *enképhalines*. Les catécholamines pénètrent dans les granules contre un gradient de concentration, par un mécanisme de transport actif qui est ATP-dépendant et qui est inhibé par la *réserpine*. Elles sont stockées sous forme d'un complexe avec l'ATP, dans un rapport molaire 4:1 et du magnésium.

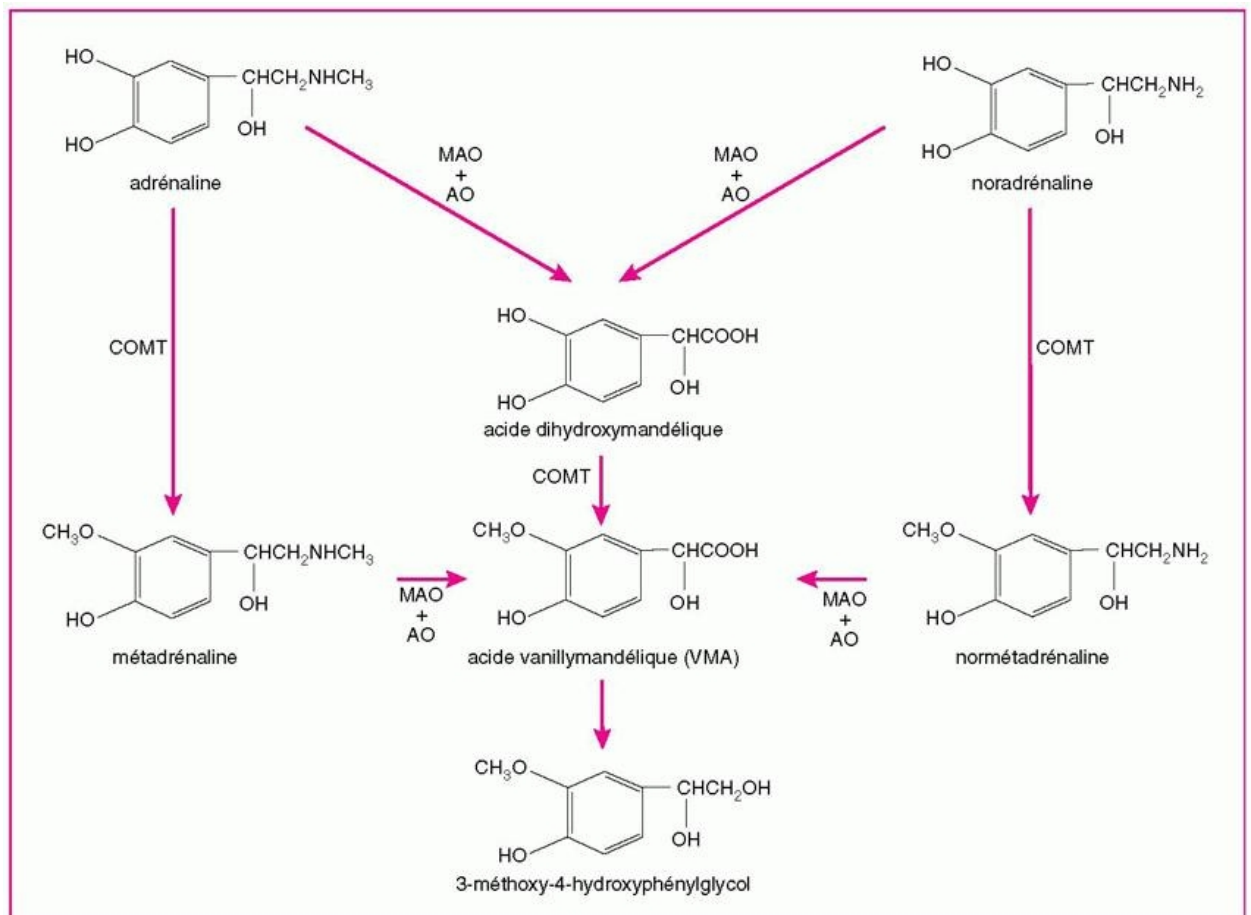


Figure 9.13 Voies de métabolisme des catécholamines.

La sécrétion des catécholamines dans le sang se fait par un mécanisme d'exocytose: la membrane du granule s'ouvre à travers la membrane plasmique et libère son contenu (incluant chromogranine et ATP) qui passe dans le sang. Le processus d'exocytose est déclenché par la libération du médiateur

préganglionnaire *acétylcholine*: celui-ci entraîne une dépolarisation membranaire, la pénétration du Na^+ puis celle du Ca^{++} . De nombreux stimuli physiologiques, intégrés au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral et empruntant les nerfs *splanchniques*, augmentent cette sécrétion: ils peuvent correspondre à des réactions à l'hypoglycémie, à l'exercice, l'hypoxie, la peur, l'anxiété, le froid, l'hypovolémie, qui relèvent toutes de situations de *stress*.

Catabolisme

Le catabolisme des catécholamines est très rapide et leur demi-vie est de l'ordre de une à trois minutes. La dégradation implique essentiellement deux enzymes, la *catéchol-O-méthyl-transférase* (COMT) et la *monoamine oxydase* (MAO) associée à une *aldéhydéoxydase* (AO): elles permettent la formation de nombreux métabolites qui sont excrétés sous forme libre ou conjuguée (Fig. 9.13). Chez l'homme, l'*acide vanyl-mandélique* est le principal de ces catabolites (40%): sa majeure partie provient de la noradrénaline et il reflète l'activité du système nerveux sympathique. L'activité propre de la médullosurrénale peut être appréciée spécifiquement par la mesure de l'adrénaline dans le sang ou les urines.

Action des catécholamines

Au niveau cellulaire

Classification pharmacologique

La simplicité de structure des catécholamines a permis très tôt d'élaborer une pharmacologie agoniste et antagoniste très complète. La multiplicité de leurs effets tissulaires a permis de proposer une classification des effets de ces hormones en différents groupes et de leur attribuer différents récepteurs: en 1948, Ahlquist a proposé d'opposer les effets α - et β -adrénergiques. Les effets β ont été subdivisés en 1968 en β_1 et β_2 , et en 1974, les effets α ont été eux aussi subdivisés en α_1 , post-synaptiques, et α_2 , présynaptiques (mais pas uniquement). C'est enfin en 1989 qu'a été individualisé le récepteur β_3 -adrénergique. Parallèlement, les récepteurs α_1 et α_2 étaient eux-mêmes subdivisés en sous-types distincts. On connaît donc à l'heure actuelle une dizaine de récepteurs adrénergiques: ils sont tous membranaires et sont codés par des gènes différents. Ils ont tous une même structure qui comporte sept traversées membranaires, leur similitude étant la plus grande au niveau des traversées membranaires où se lie l'hormone. Ils comportent entre 400 et 500 acides aminés et interagissent tous avec des protéines G; ils diffèrent toutefois par leur système effecteur intracellulaire, et bien entendu par leur pharmacologie. Ces données sont résumées dans le tableau 9.5 .

Sous-type	Nombre acides aminés	Chromosome humain	Agonistes	Antagonistes	Protéine G	Système effecteur

α_1							
α_1 A	560	5	OXY > > AD $\geq$ NOR	Prazosine	G q	}	$\uparrow$ PLC
α_1 B	515	5	OXY > > AD $\geq$ NOR	Prazosine	G q		$\uparrow$ canal calcique
α_1 C	466	8	OXY > > > AD $\geq$ NOR	Prazosine	G q		$\uparrow$ PLA ₂ $\uparrow$ PLD
α_2							
α_2 C10	450	10	OXY > > > AD $\geq$ NOR	Yohimbine	Gi	}	$\downarrow$ adényl yl cyclase
α_2 C4	450	4	OXY = AD $\geq$ NOR	Yohimbine	Gi		$\uparrow$ PLA ₂ , C, D
α_2 C2	461	2	OXY = AD $\geq$ NOR	Yohimbine	Gi		
β							
β_1	477	10	ISO > AD $\geq$ NOR	Bêtaxolol	Gs	}	$\uparrow$ adényl yl cyclase
β_2	413	5	ISO > AD > NOR	ICI118551	Gs		$\uparrow$ canal calcique
β_3	402	8	BRL $\geq$ ISO > NOR > AD	Bupranolol (faible)	Gs		

Effets cellulaires

Adrénaline et noradrénaline exercent donc leurs effets sur différents types de récepteurs, par l'intermédiaire d'effecteurs (seconds messagers) différents (Fig. 9.14).

Les récepteurs β sont couplés positivement par l'intermédiaire de protéines Gs avec l'adénylyl cyclase. L'adrénaline augmente par l'intermédiaire de ces récepteurs la concentration intracellulaire de l'AMP cyclique et active donc la protéine kinase A. Les récepteurs β peuvent aussi activer, directement ou non, des canaux calciques.

Les récepteurs α_1 sont couplés par l'intermédiaire de protéine Gq à la *phospholipase C*: l'activation de celle-ci libère d'une part du diacylglycérol qui active la *protéine kinase C*, et d'autre part de l' IP_3 qui entraîne une libération de Ca^{2+} de ses sites intracellulaires.

Enfin, les récepteurs α_2 sont couplés négativement à l'adénylyl cyclase par l'intermédiaire de protéines Gi. Ils entraînent donc une diminution de la synthèse de l'AMP cyclique.

Les récepteurs α_1 et α_2 peuvent également activer des *phospholipases A2* ou *D*.

La liaison de l'adrénaline à son récepteur entraîne habituellement un phénomène de désensibilisation, bien mis en évidence pour les récepteurs β : une phosphorylation de sites spécifiques de la queue C-terminale par une kinase particulière dite β ARK empêche la liaison de l'hormone, entraîne un découplage du récepteur de l'adénylyl cyclase, une internalisation du récepteur et donc une diminution de sa concentration membranaire. Ce phénomène de désensibilisation, qui limite l'action de l'hormone, a une portée clinique importante; il en est de même au cours du phénomène inverse de rebond du nombre de récepteurs, et donc de la sensibilité à un agoniste qui en résulte, à l'arrêt d'un traitement par un antagoniste. Il faut noter que les récepteurs β_3 ne peuvent pas être désensibilisés.

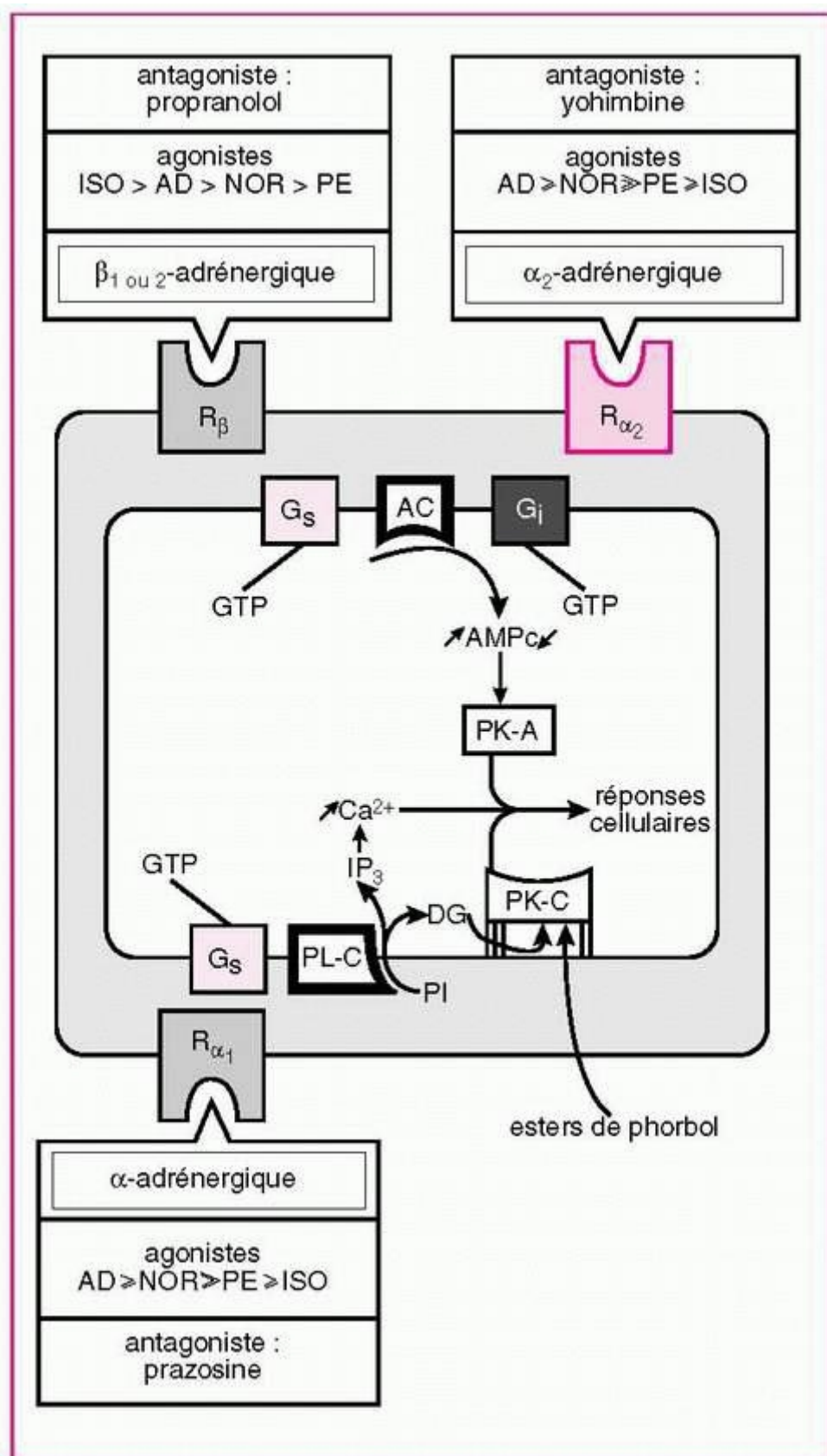


Figure 9.14 Mécanismes d'action cellulaire des catécholamines.

Il existe un polymorphisme important des récepteurs β_2 ou β_3 qui pourrait constituer des facteurs génétiques de prédisposition à l'asthme (β_2) ou à

l'obésité ou au diabète de l'âge mûr (β_3).

On a enfin pu démontrer, dans le cas des récepteurs β_2 , qu'une fraction de ceux-ci était spontanément activée hors de toute liaison hormonale, et que les antagonistes pouvaient se comporter en «agonistes inverses» c'est-à-dire inhiber l'activité cyclasique de base, en l'absence même de tout agoniste.

Actions tissulaires

Bien que la concentration circulante d'adrénaline soit basse (30 pg/ml), elle peut augmenter dans diverses situations, depuis la simple station debout jusqu'au contexte de *stress* hémorragique ou hypoglycémique; elle peut ainsi atteindre un niveau (100 voire 1 000 pg/ml) parfaitement compatible avec des effets tant métaboliques sur la glycémie ou la lipolyse, que vasculaires. Les effets principaux des catécholamines sont décrits dans le tableau 9.6 .

Effet β	Effet α
Glycogénolyse	Glycogénolyse (α_1)
Lipolyse	Gluconéogenèse (α_1)
Calorigenèse	
Sécrétion d'insuline (β_2)	Sécrétion d'insuline diminuée (α_2)
Sécrétion de glucagon	
Entrée de potassium dans le muscle	
Contraction cardiaque (β_1)	Contraction des artérioles (α_1)
Fréquence cardiaque (β_1)	Contraction des sphincters (α_1)
Relaxation musculaire (β_2)	Agrégation des plaquettes (α_2)
	Dilatation des pupilles (α_1)

Action métabolique

L'adrénaline augmente la glycémie en accroissant la *glycogénolyse* et la *gluconéogenèse* par l'intermédiaire de récepteur α_1 ou β selon l'espèce. Son action est lipolytique par l'intermédiaire de récepteurs β_1 , β_2 ou β_3 selon l'espèce ou le tissu adipeux considéré. Dans le tissu adipeux brun, elle augmente la synthèse de la protéine de découplage de la respiration, et contribue donc à la production de chaleur, par l'intermédiaire de récepteurs β_3 . Dans le pancréas, elle stimule la libération d'insuline par un récepteur β , ou l'inhibe par un récepteur α_2 .

Action cardiaque et vasculaire

Là aussi, l'action globale de l'adrénaline résulte d'effets α - ou β -adrénergiques. La noradrénaline, un agoniste α_1 pur, augmente la pression artérielle et entraîne une *vasoconstriction* de la plupart des lits vasculaires, à l'exception des vaisseaux coronaires et cérébraux. L'isoprénaline, un agoniste β pur, augmente la fréquence cardiaque et entraîne une *vasodilatation* des vaisseaux musculaires.

Action sur les muscles lisses

Par l'intermédiaire des récepteurs β , l'adrénaline entraîne une relaxation des muscles des bronches, de l'utérus, de la vessie, de la vésicule biliaire. Par l'intermédiaire de récepteurs α_1 , elle entraîne une contraction des sphincters intestinaux et viscéraux.

Effets divers

L'adrénaline entraîne une *agrégation plaquettaire* (α_2), une contraction des muscles piloérecteurs (α_1), une *mydriase* (α_1). Elle augmente le métabolisme de base et elle agit en synergie avec les hormones thyroïdiennes.

La glande surrénale comporte deux parties embryologiquement et fonctionnellement distinctes. La corticosurrénale, qui sécrète les hormones corticostéroïdes alors que la médullosurrénale sécrète des catécholamines. La synthèse des corticostéroïdes se fait à partir du cholestérol et mène au cortisol, aux androgènes ou aux minéralocorticoïdes selon l'équipement enzymatique des cellules. Le cortisol agit en rétroaction négative sur les sécrétions de CRH et d'ACTH qui en retour contrôle donc la sécrétion de l'ensemble des corticostéroïdes. Néanmoins, le contrôle de l'ACTH sur la sécrétion d'aldostérone est mineur; il est en fait principalement sous la dépendance de la concentration en angiotensine et en potassium dans le sang.

Le cortisol a des récepteurs nucléaires. Il augmente le catabolisme protéique musculaire, la gluconéogenèse et la glycogénogenèse hépatiques. Il accroît la lipolyse et, en s'opposant aux effets de l'insuline, est hyperglycémiant. Les glucocorticoïdes ont des effets anti-inflammatoires et immunodépresseurs. Le cortisol joue un rôle trophique dans le développement fœtal (surfactant). Le récepteur nucléaire du cortisol est complexé par des protéines de la famille des Hsp.

L'aldostérone augmente la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium au niveau du rein. Elle possède deux récepteurs, l'un nucléaire, l'autre membranaire agissant sur l'échangeur $\text{Na}^+ - \text{H}^+$. L'atriopeptine s'oppose aux effets de l'aldostérone en inhibant toutes les étapes du système rénine-angiotensine menant à la sécrétion d'aldostérone.

La médullosurrénale sécrète l'adrénaline et la noradrénaline qui font partie du groupe des catécholamines et dont la synthèse s'effectue à partir de la tyrosine. L'adrénaline provient uniquement de la surrénale. La sécrétion est sous la dépendance de la fibre préganglionnaire, cholinergique, du système nerveux sympathique. Les récepteurs à ces catécholamines sont subdivisés en deux

grands groupes (α et β) et en sous-groupes. Les récepteurs membranaires agissent par l'intermédiaire de seconds messagers différents. L'adrénaline augmente la glycogénolyse et la gluconéogenèse, et donc la glycémie (α ou β). Elle augmente la lipolyse (effet β). La noradrénaline (α pur) entraîne une vasoconstriction (α_1) et une augmentation de la pression artérielle. L'adrénaline (α et β), par des effets β , augmente la fréquence cardiaque, mais relâche les muscles des bronches, de l'utérus, de la vessie et de la vésicule biliaire. Par ses effets α_1 , elle entraîne une contraction des sphincters intestinaux et viscéraux, une mydriase, une contraction des muscles pilo-érecteurs et, par des récepteurs α_2 , une agrégation plaquettaire.

[Retour au début](#)

GLANDE THYROÏDE

Introduction

Les hormones thyroïdiennes contrôlent le métabolisme général de l'organisme et sont essentielles au développement du système nerveux central. Elles sont synthétisées de manière stable au cours de la journée, mais sont sécrétées sous la forme d'une prohormone peu active qui est liée aux protéines du sang et qui n'est convertie en forme active qu'à la périphérie.

Anatomie

La glande thyroïde se développe à partir de l'endoderme pharyngé; elle descend à la face antérieure du cou au cours de l'embryogenèse. Les anomalies de ce processus peuvent bloquer la migration de la glande à de multiples positions entre la base de la langue et le médiastin antérieur. Dès la 11^e semaine de la vie, le fœtus synthétise ses propres hormones sous l'effet de sa propre TSH. Cette sécrétion propre est indispensable au développement du système nerveux central du fœtus car il ne peut recevoir que de très faibles quantités d'hormones maternelles.

À l'état adulte, la glande est constituée de deux lobes joints par un isthme; elle pèse environ 20 g. Localisée en avant de la trachée et de l'os hyoïde, entre les muscles sterno-cléidomastoïdiens, elle reçoit une vascularisation abondante. Derrière la glande sont situées les quatre glandes parathyroïdes et les nerfs récurrents.

Sur le plan histologique, la glande thyroïde est composée de *follicules* de 200 à 300 μ m de diamètre et dont la paroi est constituée de cellules épithéliales cubiques. L'intérieur de la lumière du follicule contient la *colloïde*, matériel protéique qui est essentiellement composé de la *thyroglobuline*. La glande thyroïde contient aussi les cellules C, d'origine neuroectodermique et qui synthétisent la *calcitonine* (voir plus loin).

Hormones thyroïdiennes

Synthèse

La glande thyroïde sécrète essentiellement des *iodothyronines*, composés qui

résultent du couplage de deux molécules de tyrosines iodées. Ces composés sont à 90% de la thyroxine ou T_4 (3,5,3',5' tétraiodothyronine), à 10% de la T_3 (3,5,3' triiodothyronine) et pour moins de 1% de la rT_3 (3,3',5' triiodothyronine ou reverse T_3). L'essentiel des actions hormonales thyroïdienne est tributaire de la T_3 (Fig. 9.15).

L'iode joue un rôle majeur dans la physiologie thyroïdienne. Pour une absorption journalière moyenne de 400 μg d'iode, 80 μg sont captés par la glande thyroïde à partir d'un pool circulant de 250 à 750 μg . Le pool intrathyroïdien d'iode est de 7500 μg , sous forme d'iodothyronines. Dans les conditions basales, 80 μg d'iode sont libérés chaque jour par la glande thyroïde, dont 75% sous forme d'hormone. Le stock intrathyroïdien d'iode est 100 fois plus élevé que la quantité qu'utilise chaque jour la glande, ce qui peut protéger pendant deux mois un individu contre un déficit d'apport en iode.

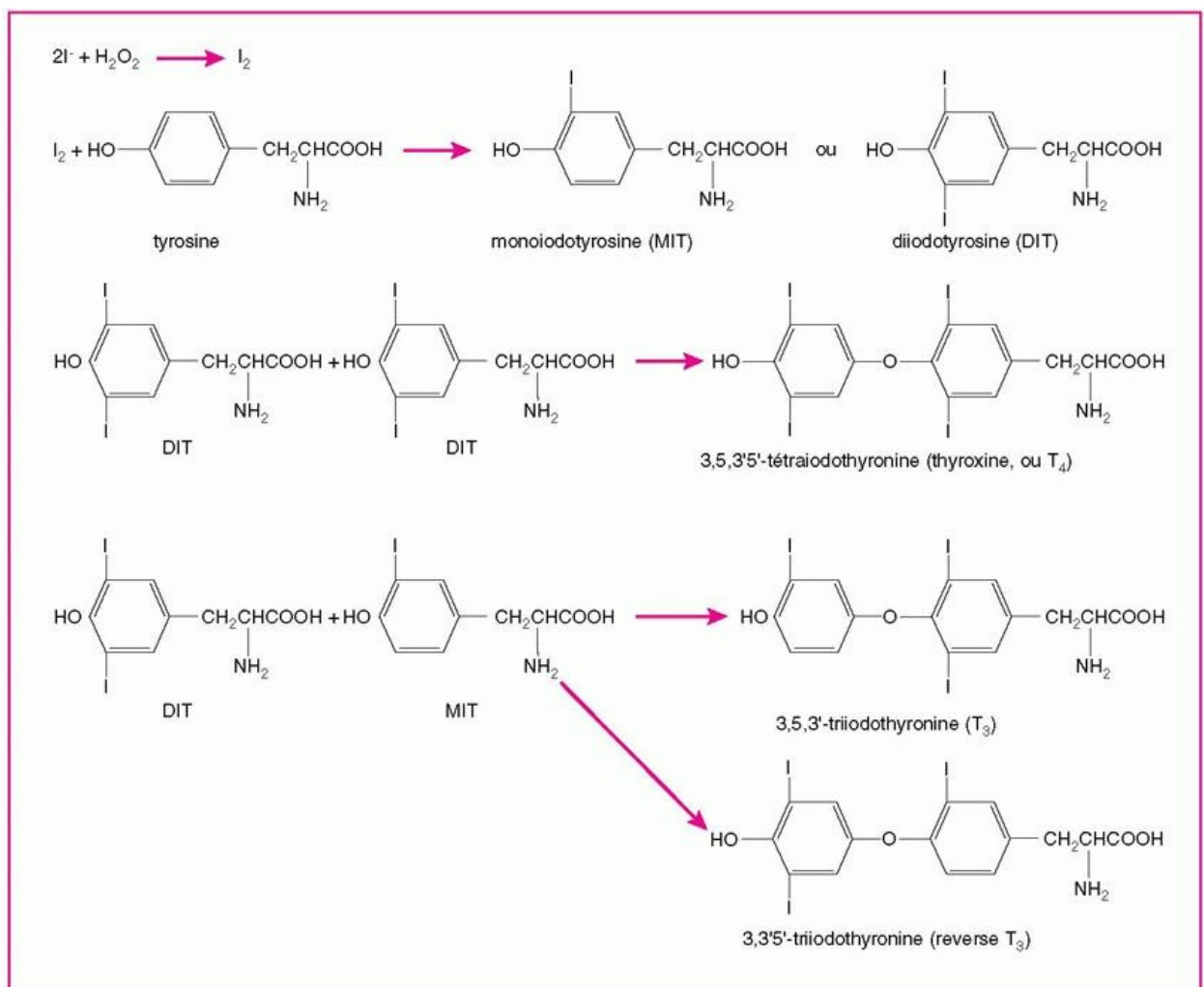


Figure 9.15 Voie de synthèse des hormones thyroïdiennes.

L'iode est activement transporté dans la glande thyroïde contre un gradient de concentration de 30 fois grâce à un mécanisme actif, ATP dépendant, lié à la Na^+-K^+ ATPase et stimulé par la TSH et l'AMP cyclique. Ce mécanisme dépend d'un cotransporteur spécifique, Na^+/I^- , à douze traversées membranaires. Un certain nombre d'anions tels que le thiocyanate (CNS^-), le perchlorate (HClO_4^-)

et le pertechnétate (TcO_4^-) sont des compétiteurs de ce transport. Si l'iode ne peut être incorporé par la cellule, par défaut par exemple de peroxydase, l'administration d'un de ces anions entraîne une libération rapide de l'iode stocké dans la glande sous forme non organifiée.

À l'intérieur de la cellule thyroïdienne, l'iode est en effet rapidement oxydé en iodure I, puis il est incorporé dans des résidus tyrosine de la thyroglobuline, une glycoprotéine de 670 kDa, sous forme de monoiodo et diiodo tyrosine (MIT et DIT). Ces résidus subissent alors une condensation intramoléculaire (couplage) aboutissant à la formation de la T_4 (à partir de deux DIT) et de la T_3 (à partir de MIT et DIT). Toutes ces réactions sont catalysées par la peroxydase, un complexe enzymatique contenu dans la membrane plasmique luminale du follicule, et qui utilise l'eau oxygénée (H_2O_2) comme agent oxydant (accepteur d'électrons). Les *antithyroïdiens* (méthimazole et propylthiouracile) bloquent la synthèse de T_4 et T_3 en inhibant cette peroxydase. La thyroglobuline iodée est stockée dans le lumen du follicule (colloïde) et doit être recaptée (endocytose) par les cellules folliculaires pour y être protéolysée dans les lysosomes et libérer ainsi les T_3 et T_4 . Cette protéolyse libère aussi les molécules de MIT et DIT: elles sont alors désiodées et l'iode est récupéré. Normalement, la thyroglobuline passe peu dans le sang (5 à 35 ng/ml). La mesure de sa présence sanguine est un élément essentiel dans la surveillance des cancers thyroïdiens.

Métabolisme

La T_4 représente l'essentiel de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La plus grande partie de la T_3 , et toute la rT_3 , en proviennent. La T_4 sert ainsi de prohormone et de forme de stockage (Tab. 9.7) et la conversion de T_4 en T_3 se fait essentiellement dans les tissus très vascularisés comme le foie et les reins. T_3 et T_4 circulent dans le sang presque entièrement lié aux protéines. 75% de T_3 et T_4 sont liés à la *TBG* ou *thyronine binding protein*, une α -globuline de 63 kDa synthétisée dans le foie. Le reste est lié à l'albumine et à une préalbumine liant la thyroxine (TBPA). La TBG et les autres protéines ont un double rôle: elles maintiennent d'une part un important réservoir circulant de T_4 et empêchent d'autre part la perte urinaire des petites molécules que sont les hormones thyroïdiennes. Les fractions libres représentent une proportion minimale (0,03% pour la T_4 et 0,3% pour la T_3) mais essentielle, puisqu'elles seules sont actives sur les tissus cibles, l'hypophyse comprise.

La transformation de T_4 en T_3 est d'une importance majeure, car la T_3 est l'hormone douée de la plus grande activité biologique. rT_3 n'a pratiquement aucun effet. Le rapport entre les composés triiodés est réglé par les activités de *désiodation* en 5' (qui donne de la T_3 active) et en 5 (qui donne de la rT_3 inactive). Cette activité de désiodation en T_3 , mais non celle en rT_3 , diminue au cours de la gestation, du jeûne, des affections hépatiques et rénales, ou sous l'effet de médicaments comme les β -bloquants, les thiouraciles. La possibilité d'une action biologique propre de T_4 reste discutée de nos jours.

T_4	T_3	rT_3
--------------	--------------	---------------

Production journalière (µg)	90	35	35
% à partir de la thyroïde	100	25	5
% à partir de T ₄	–	75	95
Pool extracellulaire (µg)	850	40	40
Concentration plasmatique			
Totale (µg/dl)	8,0	0,12	0,04
Libre (ng/dl)	2,0	0,28	0,20
Demi-vie (jours)	7,0	1,0	0,8

Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

L'activité de la glande thyroïde est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. La TSH stimule toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes, depuis la captation de l'iode jusqu'à la libération de T₃ et T₄. Une stimulation continue par la TSH conduit à une hypertrophie et une hyperplasie des cellules folliculaires avec formation d'un goitre très vascularisé. Ses effets s'exercent par une série de mécanismes impliquant un récepteur à sept traversées membranaires et deux systèmes de seconds messagers, l'AMP cyclique et le phosphatidylinositol. On connaît en clinique une série de mutations activatrices du récepteur de la TSH conduisant à l'apparition d'adénomes hyperfonctionnels. Les effets trophiques de la TSH impliquent aussi la production locale d'IGF et d'EGF. La mise en œuvre de l'action de la TSH est soumise à un rétrocontrôle négatif strict: les formes libres de T₃ et T₄ diminuent la sécrétion hypophysaire de TSH; inversement, la TSH est augmentée si la concentration circulante de T₃ et T₄ diminue. La production d'hormones thyroïdiennes dépend aussi de la quantité d'iode apportée par l'alimentation. Dans les conditions habituelles d'apport d'iode, la production d'hormone est proportionnelle à son absorption. Si elle dépasse 2 mg/j, la synthèse hormonale est stoppée, aboutissant même dans certains cas à un tableau d'hypothyroïdie. (Cette autorégulation est connue sous le nom d'effet Wolff-Chaikoff).

La glande thyroïde a aussi des récepteurs pour l'adrénaline, l'acétylcholine, le VIP, l'EGF, les prostaglandines, mais leur influence exacte n'est pas connue.

Actions des hormones thyroïdiennes

Action sur l'organisme entier

In vivo, les hormones thyroïdiennes augmentent la production de chaleur et la consommation en oxygène (quantifiée par la mesure classique du *métabolisme de base*). La consommation en oxygène de base, de l'ordre de 250 ml/min à l'état normal, passe à 400 ml/min chez l'hyperthyroïdien et à 150 ml/min chez l'hypothyroïdien.

Comme la plus grande partie de l'oxygène est utilisée par les mitochondries, l'hypothèse d'une action mitochondriale primaire des hormones thyroïdiennes a été longtemps privilégiée. En fait, elles n'entraînent pas de découplage particulier entre la consommation d'oxygène et la production d'ATP.

Actuellement, on tend à admettre que l'augmentation de la consommation d'oxygène provient d'une activité augmentée de la Na^+K^+ ATPase, enzyme qui peut, à elle seule, utiliser de 60 à 80% de l'énergie cellulaire. L'ouabaine, un inhibiteur de cette enzyme, bloque la plus grande partie de l'action des hormones thyroïdiennes sur la respiration cellulaire.

Parallèlement à ces effets sur la consommation d'oxygène, les hormones thyroïdiennes augmentent la fonction cardiaque avec arythmie possible au cours des hyperthyroïdies; elles agissent de plus en synergie avec l'adrénaline et le glucagon sur les voies de la glycogénolyse, de la gluconéogenèse, de la lipolyse et du catabolisme protéique. Elles augmentent l'utilisation du cholestérol (réduisant alors de la cholestérolémie). Dans ces interactions, la synergie des hormones thyroïdiennes avec le système nerveux sympathique est remarquable puisqu'elle entraîne des effets identiques sur les fonctions du cœur, du muscle squelettique, du système nerveux central y compris la thermogenèse, etc. Il est intéressant de noter que les β -bloquants atténuent de nombreux effets des hormones thyroïdiennes. Néanmoins, la relation exacte entre le système adrénergique et la fonction thyroïdienne reste encore inexpiquée à ce jour.

Effets sur la croissance et le développement

Chez les amphibiens, l'effet majeur des hormones thyroïdiennes est d'accélérer la *métamorphose* des têtards, par des actions multiples sur la synthèse des protéines et des acides nucléiques, l'un des exemples classiques étant la mise en place du cycle de l'urée par l'induction de la carbamylphosphate synthase.

Chez les mammifères et l'homme, les hormones thyroïdiennes stimulent l'ossification et la croissance linéaire des os, mais seulement après la naissance. Elles influencent aussi le développement de la peau et des phanères. Elles modifient le tissu sous-cutané en inhibant la synthèse des mucopolysaccharides et de la fibronectine.

Un site d'action très important des hormones thyroïdiennes est le système nerveux central. Un déficit en hormones thyroïdiennes pendant la vie utérine entraîne un retard de croissance du cortex et du cervelet, marqué par une diminution de la myélinisation et de la prolifération des axones et des dendrites, et conduisant à une arriération mentale si le déficit n'est pas reconnu et traité à la naissance. À l'inverse, l'administration d'hormones thyroïdiennes augmente la vigilance et modifie l'état émotionnel; elle accélère les réflexes nerveux périphériques.

Enfin, les hormones thyroïdiennes interviennent dans le fonctionnement normal des muscles, du rein ainsi que dans les fonctions de reproduction.

Action intracellulaire

L'intégralité des actions intracellulaires de la T_3 se fait après sa liaison à des

récepteurs nucléaires, membres d'une superfamille qui comprend aussi les récepteurs des hormones stéroïdes, de la vitamine D, de l'acide *trans*réinoïque (RAR) et de l'acide 9-*cis* réinoïque (RXR). À la différence des récepteurs pour les hormones stéroïdes, le récepteur thyroïdien est uniquement présent dans le noyau, jamais dans le cytoplasme.

Ce récepteur existe sous deux formes: TR α_1 dont le gène est situé sur le chromosome 17 et TR β_1 dont le gène se trouve sur le chromosome 3. TR α_1 et TR β_1 sont exprimés dans pratiquement tous les tissus adultes; ils lient T_3 avec 10 fois plus d'affinité que T_4 et 100 fois plus que rT_3 . Un variant d'épissage de TR β_1 dans sa partie aminoterminal, TR β_2 , semble spécifique pour l'hypophyse antérieure et certaines régions de l'hypothalamus. Un épissage différentiel de TR α_1 conduit à la synthèse de variants TR α_2 dont la partie carboxyterminale n'est pas impliquée dans la liaison de T_3 et qui sont donc dépourvus d'action hormonale. Les récepteurs de la T_3 sont analogues au produit du virus responsable de l'érythroblastose chez le poulet (v-ERB A). Les astrocytes ne contiennent aucun récepteur et le testicule ne contient que TR α_2 .

Le complexe récepteur- T_3 se lie à une région particulière des promoteurs, le *thyroid responsive element* ou TRE. Cette fixation entraîne une augmentation rapide de la transcription.

Le TRE est composé d'hexamères AGGTCA arrangés en palindromes ou en répétitions directes, espacés d'un nombre variable de nucléotides (0 pour les palindromes, 4 pour les répétitions et 6 pour les palindromes inverses). Les récepteurs des hormones thyroïdiennes se lient aux différents TRE en tant que monomères, et homo- ou hétérodimères. De plus, le TR peut se dimériser avec des protéines auxiliaires (TRAP), ce qui augmente leur affinité pour TRE. Des études immunologiques récentes ont montré que la plus grande partie de ces TRAP était en fait des membres de la famille RXR. La multiplicité des formes mono- ou dimériques du récepteur, associée à la variabilité des TRE, peut expliquer une grande partie des régulations fines de l'action des hormones thyroïdiennes au niveau de gènes individuels, l'hétérodimère TR-TRAP étant vraisemblablement le facteur de transactivation majeur.

Le syndrome de résistance à la T_3 est une affection autosomale dominante, causée par des mutations ponctuelles du récepteur TR β , qui se comporte alors en mutant dominant négatif.

N.B. Le lecteur a noté la différence d'orthographe entre thyroïde et tyrosine, élément constitutif de la thyroxine. Thyroïde vient du grec «thureoeides», «en forme de bouclier» pour désigner la forme de la glande. Tyrosine vient du grec «turos», «fromage», car initialement cet acide aminé en a été extrait.

La thyroïde effectue, outre la synthèse des hormones thyroïdiennes (iodothyronines), la synthèse de la calcitonine. Les iodothyronines sont essentiellement la T_4 (thyroxine), la T_3 , fonctionnellement la plus importante, et la rT_3 . Le métabolisme de l'iode est indispensable à la formation de ces hormones. La synthèse est effectuée dans les cellules folliculaires et le stockage dans les follicules thyroïdiens qui contiennent la thyroglobuline. La sécrétion des

hormones thyroïdiennes est sous le contrôle de la TSH. Le récepteur de la TSH est membranaire. Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH.

Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme de base en particulier en augmentant l'activité de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase⁺. Cette augmentation globale résulte de l'augmentation de métabolismes locaux (glycogénolyse, gluconéogenèse, lipolyse, protéolyse) et se traduit par des multiples modifications fonctionnelles en particulier cardiaque, musculaire, squelettique et nerveuse. Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la maturation du système nerveux fœtal et à la croissance des os longs. La T_3 a un récepteur uniquement nucléaire qui, en se fixant à une région promotrice, entraîne une augmentation rapide de la transcription de gènes spécifiques.

Retour au début

PANCRÉAS ENDOCRINE

Les îlots de Langerhans du pancréas endocrine sécrètent deux hormones majeures, l'*insuline* et le *glucagon*: elles règlent de manière aiguë le métabolisme intermédiaire. L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme et la pancréatectomie totale est incompatible avec la vie.

Le pancréas endocrine a une origine embryologique commune avec le pancréas exocrine et le foie, à partir du tractus gastro-intestinal, avec une colonisation supplémentaire de cellules neuroectodermiques du groupe des cellules *APUD*. Le pancréas endocrine est fonctionnellement indépendant du pancréas exocrine dont les acinus sécrètent surtout des enzymes et des bicarbonates. La ligature du canal pancréatique conduit à l'atrophie des acinus sans altérer la fonction des îlots. C'est en utilisant cette technique, qui permettait d'éviter la contamination par les enzymes protéolytiques, que Banting et Best ont pu isoler et purifier l'insuline en 1922. Sécrétés dans la veine pancréatique et le tronc porte, insuline et glucagon rejoignent le foie, organe privilégié du métabolisme postprandial. Leur sécrétion se produit souvent de manière réciproque et le rapport de leurs concentrations est probablement plus important que leurs concentrations absolues respectives.

Anatomie et histologie

Le pancréas pèse 70 à 80 g chez l'homme. Les îlots de Langerhans représentent 1% de ce poids, mais ils reçoivent 10% de la vascularisation totale. Il existe à peu près un million d'îlots comprenant chacun 2 500 cellules de plusieurs types. Les cellules B sont les plus nombreuses (60 à 70% du total), elles sécrètent l'insuline et sont situées au centre des îlots. Les cellules A (20 à 25%) sécrètent le glucagon. Les cellules D (10%) produisent la *somatostatine*. Enfin, les cellules PP fabriquent le polypeptide pancréatique. Les cellules A et D constituent la couche externe de l'îlot dans la région centrale et dans la queue du pancréas. Cette couche est constituée de cellules D et PP dans la tête du pancréas. La proximité de ces types cellulaires rend compte d'influences paracrines réciproques, en particulier de l'action inhibitrice de la somatostatine sur la sécrétion du glucagon et de l'insuline. Les îlots sont innervés par des terminaisons sympathiques,

parasymphatiques et peptidergiques. Les cellules insulaires contiennent de nombreux grains de sécrétion, associés à un réseau de microtubules et de microfilaments.

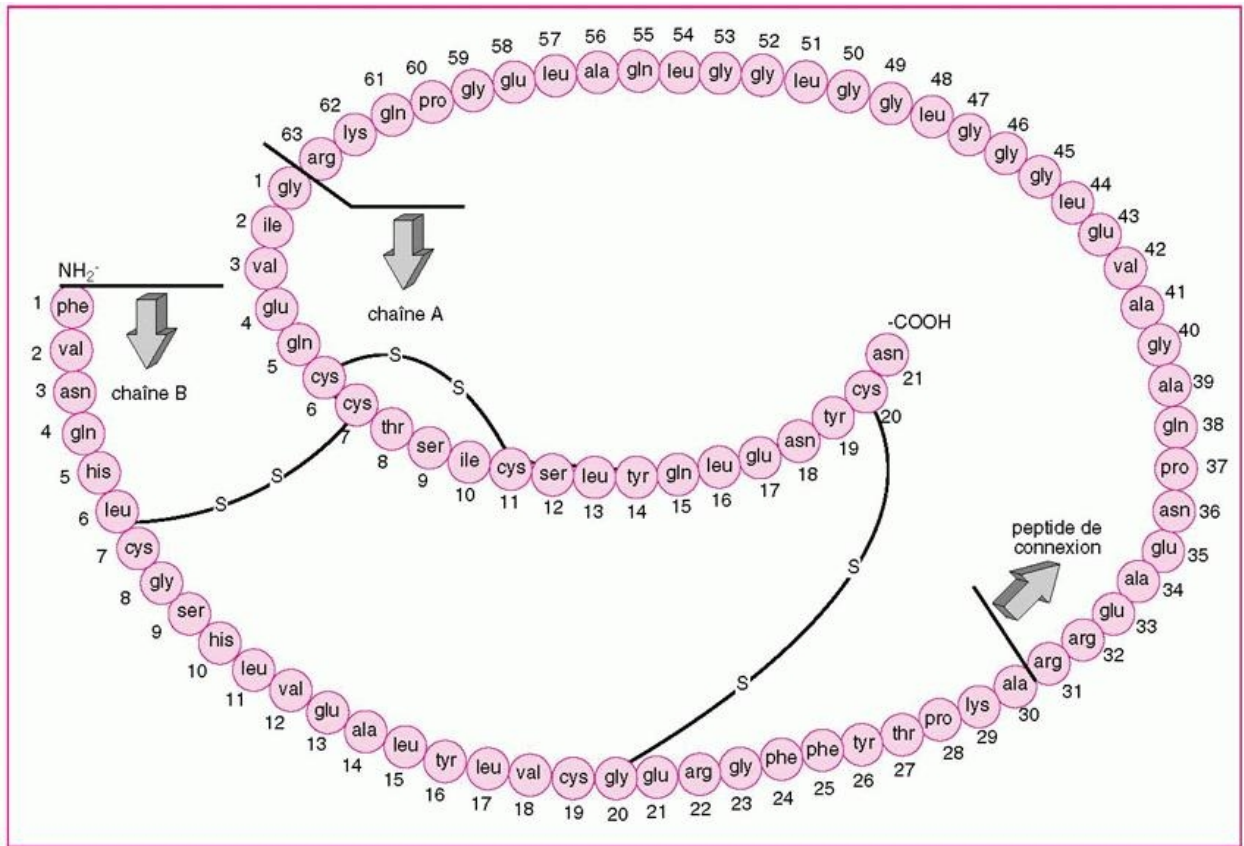


Figure 9.16 Structure de la pro-insuline de porc.

Insuline

Structure et synthèse

L'insuline est un peptide de 6 kDa composé de deux chaînes: A de 21 acides aminés, et B de 30 acides aminés. Ces deux chaînes sont réunies par deux ponts disulfures et la chaîne A comporte en plus un pont disulfure interne (Fig. 9.16). Les insulines de nombreuses espèces (porc, bœuf, poulet, poissons, mais pas le cobaye) sont actives chez l'homme. L'insuline forme facilement des dimères. Trois dimères, en présence de deux atomes de Zn, forment un cristal hexamérique.

L'insuline est synthétisée dans les cellules B sous forme d'un précurseur, la préproinsuline de 111,5 kDa. Dans le réticulum endoplasmique, le signal peptide N-terminal est clivé pour donner la proinsuline de 9 kDa. Au sein de l'appareil de Golgi, les ponts disulfures sont formés: les deux chaînes A et B apparaissent ainsi reliées par un peptide de connexion ou peptide C. Dans les grains de sécrétion, le peptide C est clivé par des enzymes à activité trypsique et carboxypeptidasique. Finalement, insuline mature et peptide C sont libérés dans le sang en quantité équimolaire.

Circulation et métabolisme de l'insuline

L'insuline circule dans le sang sous forme de monomère, non liée à une protéine. Sa concentration à jeun, par dosage radio-immunologique spécifique, est de 10 mU/l, mais l'activité dite *insulin-like* mesurée par test biologique est 10 à 20 fois supérieure, la différence étant due aux IGF 1 et 2 (voir « Hormone de croissance »).

La demi-vie plasmatique de l'insuline est de cinq minutes; elle est très rapidement dégradée par le foie et le rein, mais également dans les tissus cibles par des activités protéolytiques, soit membranaires, soit intracellulaires, actives après internalisation du complexe hormone-récepteur. La proinsuline, qui pourrait passer dans le sang, est dégradée à la périphérie sans avoir été transformée en insuline.

Contrôle de la sécrétion d'insuline

Un grand nombre de facteurs peuvent moduler la sécrétion d'insuline (Tab. 9.8). Après chaque repas, la concentration d'insuline circulante passe de 10 mU/l à 100 mU/l, les quantités présentes dans la veine porte étant 2 à 10 fois supérieures.

	Stimulation	Inhibition
Agents physiologiques	• Glucose • Acides aminés • Hormones intestinales (GIP, GLP-1) • Glucagon • Corps cétoniques • Parasympathique • β-adrénergique	• Somatostatine • Sympathique • α_2-adrénergique • Leptine • Galanine • Pancréastatine • Jeûne, exercice
Agents pharmacologiques	• Théophylline • AMP cyclique • Sulfonylurées • Salicylates	• α-désoxyglucose • Mannoheptulose • Diazoxide • Prostaglandines • Diphénylhydantoïne • Alloxane • Streptozotocine

Le *glucose* est le facteur le plus déterminant de ces variations de concentration. Il entraîne après injection dans le sang une réponse biphasique: le premier pic de sécrétion, en moins d'une minute, reflète la libération d'insuline préformée, tandis que la deuxième vague est liée à la synthèse d'insuline néoformée. Aucune insuline n'est sécrétée si la glycémie est inférieure à 3 mmol/l; une réponse maximale se produit lorsqu'elle atteint 18 mmol/l. Le glucose est transporté dans la cellule B par un transporteur spécifique *GLUT-2* et est phosphorylé par une *glucokinase* de K_m élevé (5 mM). Une cascade de réactions en découle: augmentation de l'ATP, du NADH, fermeture du canal K^+ , dépolarisation, ouverture d'un canal Ca^{++} , augmentation du calcium intracellulaire et de l'AMP cyclique, fusion des vésicules contenant l'insuline et exocytose. Outre cet effet sur la sécrétion d'insuline, le glucose est un stimulus majeur de la biosynthèse de l'insuline, dont il augmente rapidement la transcription du gène. Certains médicaments antidiabétiques, de type *sulfonylurée*, stimulent la libération d'insuline en fermant le canal K^+ .

La sécrétion d'insuline est aussi augmentée par les acides aminés libérés (surtout arginine, lysine, leucine) lors d'une alimentation protéique, ou bien par l'administration intraveineuse de *corps cétoniques* ou d'acides gras libres. Quand le glucose ou les acides aminés sont administrés par voie orale, leur pouvoir déclenchant est plus important que s'ils étaient administrés par voie veineuse, car ils entraînent la sécrétion d'autres hormones gastro-intestinales, comme le *glucagon-like peptide 1* qui est un très puissant agent insulinogénique, et le *gastric inhibitory peptide* ou *GIP*. Par ailleurs, la sécrétion d'insuline est influencée localement par le glucagon qui l'augmente, et par la somatostatine qui l'inhibe.

Enfin, la stimulation *parasympathique* par le nerf vague augmente la sécrétion d'insuline, tandis que la stimulation *sympathique* par le nerf splanchnique l'inhibe. L'adrénaline agit essentiellement ici par l'intermédiaire de récepteurs α_2 qui diminuent la production d'AMP cyclique, tandis que les agonistes β conduisent à une augmentation d'AMP cyclique et stimulent cette production. Enfin, le système nerveux central joue certainement un rôle, la stimulation du noyau ventromédian de l'hypothalamus inhibant la libération d'insuline.

Action de l'insuline

Action sur l'organisme

L'insuline contrôle l'utilisation de tous les substrats énergétiques de l'alimentation (glucides, lipides et protéines) et ses effets sont donc extrêmement variés. Son action principale est d'augmenter l'anabolisme et le stockage sous forme de glycogène ou de graisses (Tab. 9.9). Puisqu'elle favorise la consommation du glucose par toutes ses voies d'utilisation, elle induit une *hypoglycémie*.

Métabolisme glucidique

Dans le foie, l'insuline induit la *glucokinase* et stimule la phosphorylation du glucose en G-6-P. Elle en active la conversion en *glycogène* ainsi qu'en pyruvate. Par ailleurs, elle inhibe la *glycogénolyse* et la *gluconéogenèse* (Fig. 9.17). La plupart de ces effets nécessitent l'administration simultanée de

glucose.

A - Métabolisme glucidique

1. Diminution de la libération de glucose par le foie.

- Inhibition de la glycogénolyse
- Stimulation de la glycogénogenèse
- Stimulation de pénétration du glucose
- Stimulation de la glycolyse
- Inhibition de la gluconéogenèse

2. Augmentation de la pénétration du glucose dans tous les tissus insulinosensibles.

- par augmentation du transport de glucose
- et aussi par diminution des acides gras libres

B - Métabolisme lipidique

- Diminution de la libération des acides gras libres
- Stimulation de la synthèse des acides gras et de leur conversion en triglycérides

C - Effet sur la croissance

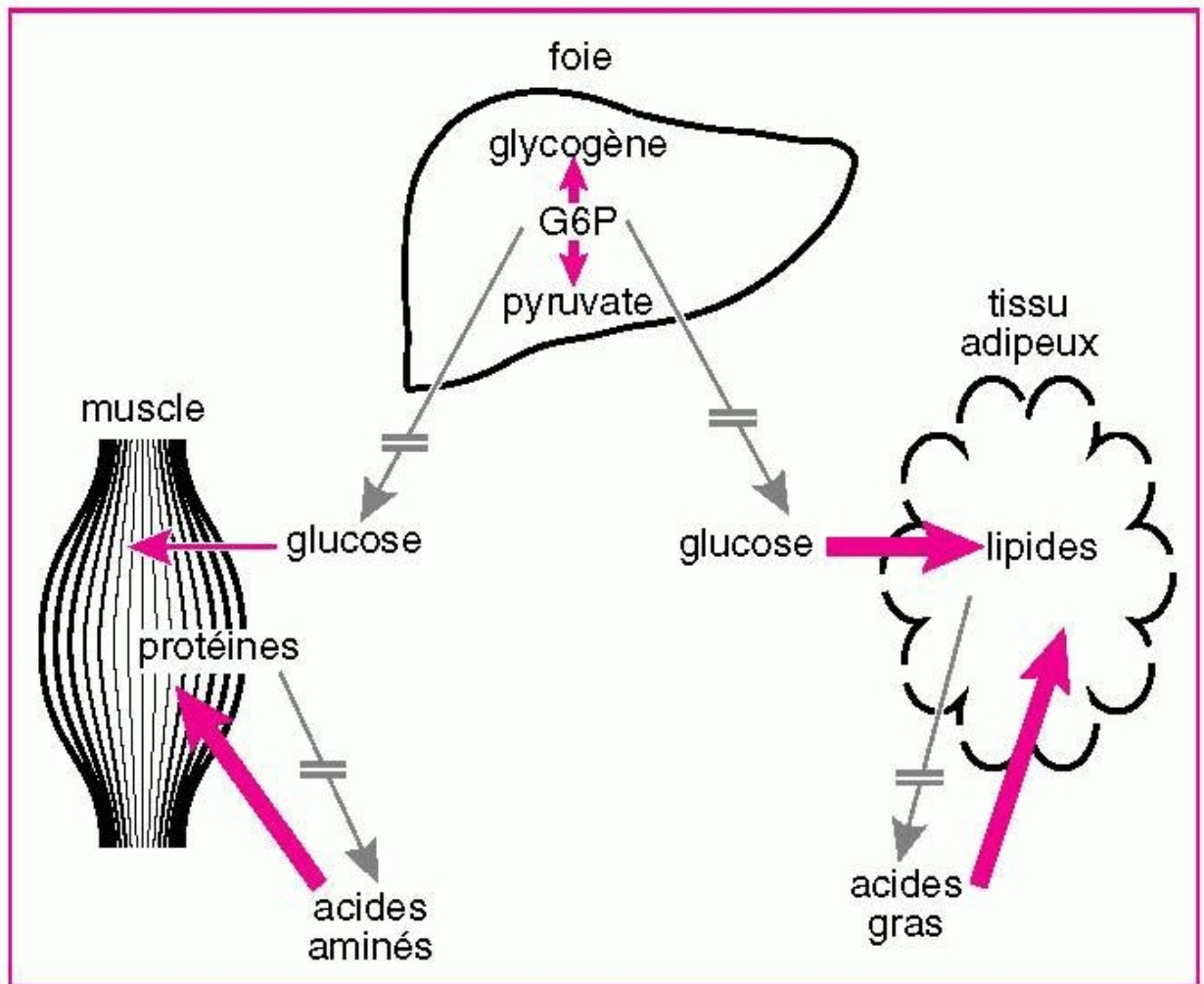


Figure 9.17 Les effets métaboliques majeurs de l'insuline.

Dans le muscle et le tissu adipeux, l'insuline, et c'est là l'une de ses actions majeures, augmente le V_{max} du transport intracellulaire du glucose en accroissant de 10 à 20 fois la quantité de transporteur spécifique *GLUT-4*, insulino-dépendant, dans la membrane plasmique. Normalement, ce transporteur recircule continuellement entre les microsomes et la membrane plasmique: l'insuline accélère la vitesse de la réexocytose. Une fois dans la cellule, le glucose est stocké: sous forme de glycogène dans le muscle, de triglycérides dans le tissu adipeux.

La consommation de glucose par le cerveau n'est pas influencée par l'insuline, sauf au niveau de l'hypothalamus où elle agirait sur une aire dite de satiété.

Métabolisme lipidique

Dans la cellule adipeuse, l'insuline inhibe la *lipase* hormonosensible et réduit la libération d'acides gras libres. Dans le foie, l'insuline réduit la sécrétion de corps cétoniques. L'insuline est la seule hormone anticétogène de l'organisme. Elle augmente également la lipogenèse. Ces effets sont renforcés dans le foie par l'augmentation de la synthèse des acides gras et celle du «shunt» des hexoses monophosphates.

Métabolisme protéique

L'insuline est anabolisante; elle diminue la concentration d'acides aminés dans le sang, stimule la synthèse protéique et inhibe la protéolyse.

Action mitogène

L'action de l'insuline sur la croissance et le développement la fait ranger dans la grande famille des facteurs de croissance dont elle partage un grand nombre de caractères.

Action cellulaire

Au niveau de ses cellules cibles, l'insuline se lie à son récepteur membranaire qui est un tétramère composé de deux sous-unités glycosylées α de 130 kDa, extracellulaires, liées par des ponts disulfures à des sous-unités β de 95 kDa. Chaque dimère α - β se compose de 1500 acides aminés et est synthétisé sous la forme d'un précurseur unique.

Une molécule d'insuline se lie à chaque sous-unité α du récepteur, déclenchant l'autophosphorylation de la tyrosine kinase de la sous-unité β . Cette étape est essentielle, et elle est la plus précoce dans l'action pléiotrope de l'insuline.

Après la liaison de l'insuline, le complexe insuline-récepteur est internalisé; l'insuline est dégradée et le récepteur est recyclé vers la membrane. Il est peu probable que l'internalisation de l'insuline implique des effets intracellulaires propres. En revanche, la diminution du nombre de récepteurs induit une atténuation de l'action de l'insuline.

Le mécanisme de transmission du signal insulinaire à l'intérieur de la cellule est longtemps resté énigmatique: ont été évoqués tour à tour une diminution de la concentration intracellulaire de l'AMP cyclique, une augmentation du calcium, une modification du potentiel Redox, la libération d'un nouveau second messenger phospholipidique, etc. À l'heure actuelle, il semble que la transmission du signal insulinaire implique une cascade de protéines à groupements dits SH2 ou SH3 aboutissant à la mise en œuvre des MAP kinases (Fig. 9.18).

La description de cette cascade est détaillée ici, elle peut servir de modèle au mécanisme d'action de nombreux facteurs de croissance. Il ne doit toutefois pas échapper au lecteur que ces données sont en constante évolution et pourraient se compléter ou se modifier considérablement à court terme. Les *domaines SH2* sont des régions d'une centaine d'acides aminés homologues à une région non catalytique du produit du protooncogène *src*. Ces domaines se lient à des résidus phosphotyrosine dans un contexte de séquences flanquantes spécifiques en acides aminés. Les *domaines SH3* sont des régions d'une cinquantaine d'acides aminés homologues à une région non catalytique, distincte de SH2, du produit du gène *src*. Ces domaines se lient à des régions riches en prolines. L'autophosphorylation de la tyrosine kinase est à l'origine de toute une série d'interactions protéine-protéine qui font intervenir ces domaines de reconnaissance SH2 et SH3, en parallèle avec une cascade de phosphorylation sur des sérines/thréonines ou des tyrosines. La figure 9.18 n'est qu'un résumé approximatif de ce qui est connu à l'heure actuelle.

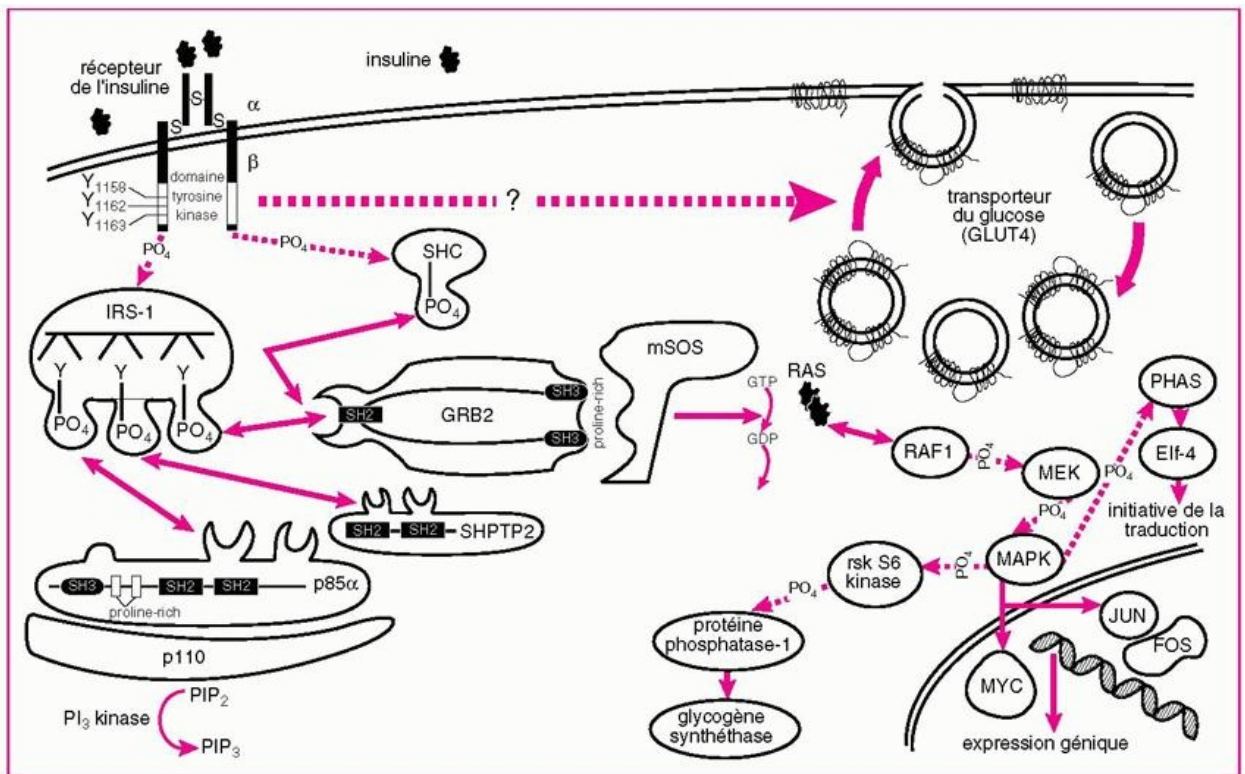


Figure 9.18 Mécanismes cellulaires d'action de l'insuline. Ces différentes étapes sont détaillées dans le texte.

Habituellement, les récepteurs des facteurs de croissance entrent en contact direct avec des domaines SH2; toutefois pour l'insuline, ces interactions se font par l'intermédiaire de protéines comme *IRS-1* (*insulin receptor substrate 1*), *SHC*, *pp62* ou *PP60*. Après une phosphorylation sur des tyrosines, ces protéines, en particulier *IRS-1*, peuvent interagir avec d'autres protéines comme *GRB-2*, *PI 3 kinase* ou *SHPTP2*. Par l'intermédiaire de *GRB-2* et de *SOS* (*son of sevenless*), *ras* est activé, interagit avec *raf-1* mettant ainsi en œuvre la voie des MAP kinases. On connaît au moins trois conséquences importantes de cette activation de la cascade des MAP kinases:

- 1) l'induction de *c-jun* et de *c-fos*, et donc l'activation de l'expression de nombreux gènes;
- 2) la phosphorylation de la *RSK-S6 kinase*, responsable elle-même de la phosphorylation de la protéine *S6* (présente dans la sous-unité 40 S des ribosomes), mais aussi de la protéine phosphatase 1: ceci aboutit à la déphosphorylation et l'activation de la glycogène synthase;
- 3) la phosphorylation de la protéine *PHAS-1* (*Protein Heat and Acid Stable insulin phosphorylated*, 12 kDa), levant ainsi le rôle inhibiteur qu'elle exerce sur l'initiation de la traduction des messagers en protéines.

Les MAP kinases ont des rôles aussi centraux que multiples, agissant sur la transcription et l'expression des gènes, sur la traduction des messagers et sur les modifications post-traductionnelles (déphosphorylation) des protéines.

L'IRS-1 est un interface important, non seulement pour le récepteur de l'insuline, mais aussi pour ceux de l'IGF1, de la GH et de plusieurs interleukines (IL-4, IL-9, IL-13). L'invalidation chez la souris du gène de IRS-1 ne supprime que partiellement les effets de l'insuline, car il existe d'autres protéines analogues à IRS-1 comme l'IRS-2, récemment isolée. Le récepteur de l'insuline peut aussi interagir directement avec des protéines à domaines SH2.

De nombreuses inconnues demeurent. Par exemple, l'augmentation du recrutement membranaire du transporteur GLUT-4 sous l'effet de l'insuline n'est pas compris, même si l'activation de la PI 3 kinase semble impliquée dans ce phénomène. Une observation récente montre que l'invalidation de GLUT-4 n'entraîne pas d'anomalies majeures du métabolisme glucidique: elle permet d'en déduire l'existence d'un autre mécanisme de suppléance. Par ailleurs, certains des effets non aigus de l'insuline sur la transcription de gènes passent sans doute par un intermédiaire récemment cloné, le facteur transcriptionnel ADD-1/SREBP-1C, qui régule lui-même une série d'enzymes du métabolisme lipido-glucidique.

Autres peptides de la cellule B

L'*amyline* est un polypeptide de 37 acides aminés, homologue de la calcitonine et du *CGRP* (*calcitonine gene related peptide*); elle est sécrétée par les cellules B du pancréas. Elle a été initialement isolée à partir de fibrilles d'amyloïde qui s'accumule dans les îlots d'individus souffrant de diabète non insulino-dépendant. L'amyline agit comme un inhibiteur non compétitif de l'insuline, surtout au niveau du muscle; elle a par ailleurs une action hypocalcémiant analogue à celle de la calcitonine, mais son rôle physiologique ou pathophysiologique n'est pas évident.

La *pancréastatine*, peptide de 49 acides aminés et produit possible de la chromogranine A, inhibe la sécrétion d'insuline avec laquelle elle est libérée.

Glucagon

Structure et synthèse

Le glucagon est un peptide de 29 acides aminés de 3,5 kDa. Sa séquence est très constante chez tous les mammifères. Il fait partie d'une superfamille incluant le *VIP*, le *GIP*, la *sécrétine*, le *PACAP*, les *GLP 1* et *2*, et l'*hélodermine*. Il est synthétisé dans les cellules A du pancréas sous forme d'un peptide de 9 kDa, le préproglucagon; des réactions protéolytiques produisent le glucagon et d'autres peptides sans action biologique. En revanche, dans les cellules L de l'intestin (jéjunum distal et iléon), le préproglucagon donne trois peptides, deux *glucagon-like peptides* GLP 1 et GLP 2, et aussi de la *glycentine*; la glycentine est un peptide de 9,1 kDa qui inclut la séquence du glucagon proprement dit, et le GRPP (*glycentin related pancreatic peptide*). Par clivage protéolytique, la glycentine ne libère pas ces peptides mais plutôt de l'*oxyntomoduline* (Fig. 9.19). Le glucagon lui-même pourrait libérer d'autres peptides par protéolyse et être aussi une prohormone.

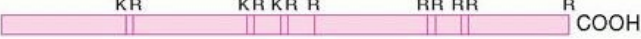
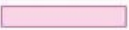
résidus	nom	représentation structurale
(1-159)	proglucagon	H ₂ N  COOH
(1-69)	glicentine (entéroglucagon)	
(1-30)	GRPP	
(33-69)	oxyntomoduline	
(33-61)	glucagon	
(72-108)	GLP-1	
(78-108)	GLP-1 (7-37) (insulotropine)	
(126-158)	GLP-2	

Figure 9.19 Le proglucagon humain et ses produits de maturation.

Contrôle de la sécrétion

Le glucagon est sécrété en réponse à toute hypoglycémie, surtout lorsque l'insulinémie est basse. Inversement, toute hyperglycémie annule la sécrétion de glucagon, surtout en présence d'insuline. Le glucagon est aussi sécrété lors d'un repas protéique et en réponse à des acides aminés comme l'alanine et l'arginine, sauf si du glucose ou des acides gras libres sont administrés en même temps. Enfin, le GLP 1 et la sécrétine inhibent la libération de glucagon ainsi que la somatostatine. Ces régulations diverses font que l'ingestion d'un repas normal modifie moins la glucagonémie que l'insulinémie. Par ailleurs, la glucagonémie augmente au cours du jeûne, de l'exercice physique, de stress divers et sous l'effet de la stimulation vagale.

Métabolisme.

Le glucagon circule sous forme libre, non lié à une protéine, et sa demi-vie est de 6 min car il est rapidement dégradé par le foie et le rein.

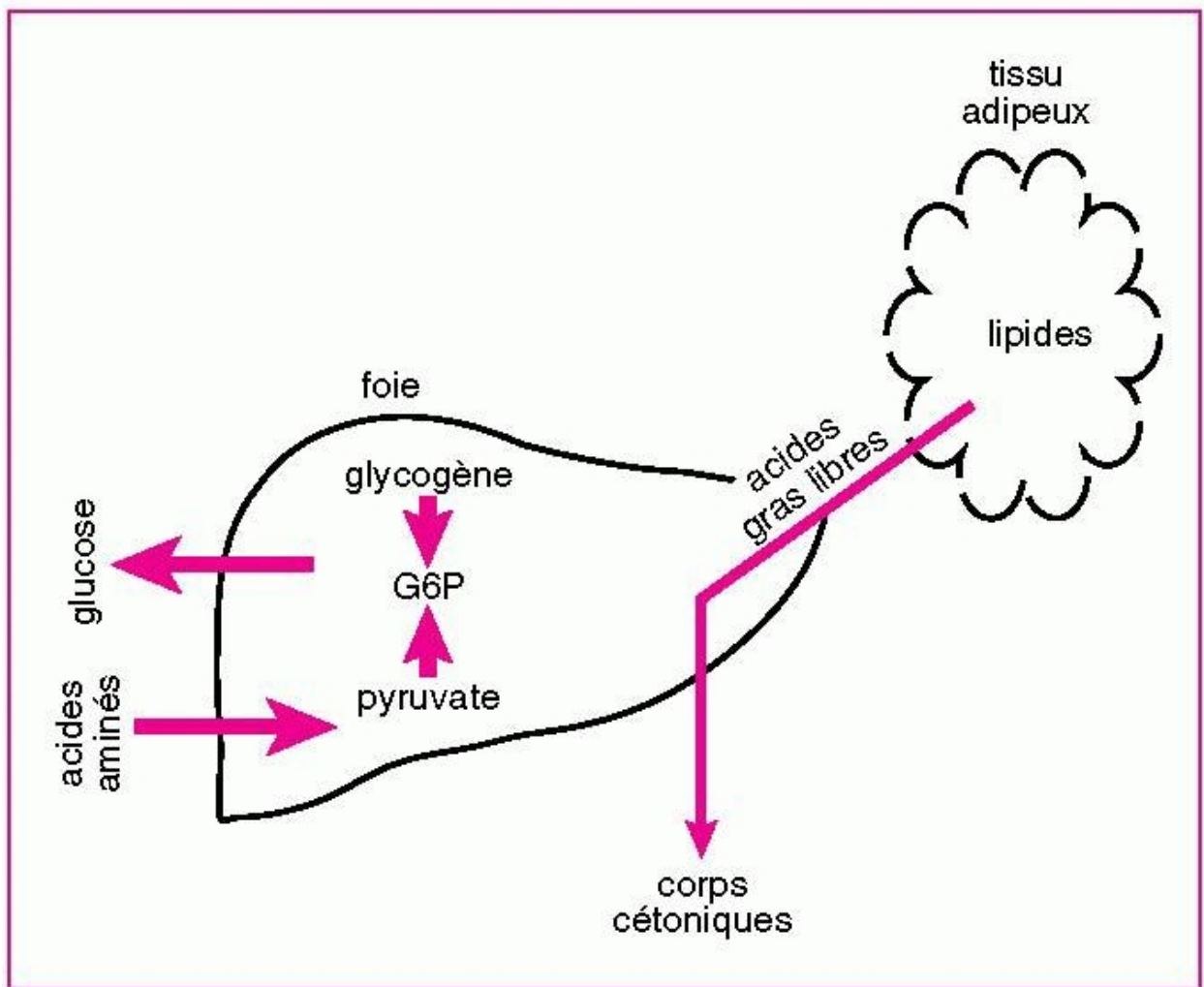


Figure 9.20 Les effets métaboliques du glucagon.

Action du glucagon

Action sur l'organisme

L'action du glucagon s'oppose presque constamment à celle de l'insuline. Il stimule la mobilisation des réserves et, à court terme, il est hyperglycémiant. Ses effets s'exercent sur le foie où il stimule la glycogénolyse et la gluconéogenèse. Il a également un effet cétogène et augmente la lipolyse. Toutes ces actions sont aisément contrebalancées par de petites quantités d'insuline (Fig. 9.20). Par ailleurs, le glucagon est natriurétique et augmente, à fortes doses, la contraction cardiaque (cet effet est utilisé en thérapeutique).

Action au niveau cellulaire

Le glucagon se lie à un récepteur à sept traversées membranaires et, par l'intermédiaire de protéines G, il active l'adénylyl cyclase et augmente la production d'AMP cyclique. Cette action, classique, rend compte de tous les effets métaboliques de l'hormone.

Dans le cœur, il peut augmenter l'AMP cyclique en stimulant la cyclase ou en inhibant la phosphodiesterase, selon l'espèce. Enfin, il peut être protéolysé au

niveau de ses tissus cibles, comme le cœur, en un fragment plus court dit 19-29, ou *miniglucagon*. Celui-ci n'a aucune action sur l'adénylyl cyclase, mais il augmente la concentration cytoplasmique de Ca^{++} et joue un rôle synergique avec le glucagon proprement dit.

Peptides dérivés du préproglucagon

La *glycentine* et l'*oxyntomoduline* peuvent inhiber la sécrétion gastrique chez le rat. *GLP 1* et *2* peuvent stimuler l'adénylyl cyclase dans l'hypophyse et l'hypothalamus. Mais le rôle physiologique majeur semble le fait d'une forme tronquée du *GLP 1* (*GLP-1* (7-36) amide ou *GLP-1* (7-37)), qui stimule de manière très puissante la synthèse et la libération d'insuline en présence de glucose, et qui contribue de manière importante au contrôle de l'insulinémie au décours d'un repas. Il agit via des récepteurs spécifiques des cellules B du pancréas et il active le système adénylyl cyclasique. Il augmente aussi la libération de somatostatine par les cellules D et inhibe la sécrétion de glucagon. L'action du *GLP 1*, qui est sécrété par les cellules de l'intestin (iléon et côlon), est complétée par celle du *GIP* (*gastric inhibitory peptide* ou *glucose dependent insulin releasing polypeptide*). Ce peptide est produit dans les cellules K de l'intestin (duodénum et jéjunum supérieur) et son action est analogue à celle du *GLP 1*. Les deux hormones entrent dans la catégorie des *incrétines*, médiateurs intestinaux de la fonction endocrine du pancréas dont on supposait l'existence était supposée dès les années 20. Celle-ci a été confirmée plus récemment lorsque les dosages radio-immunologiques de l'insuline ont montré qu'à glycémie égale, une charge orale en glucose augmentait l'insulinémie 2 fois plus qu'une charge intraveineuse, ce qui constitue la démonstration directe d'un axe entéro-insulaire.

Somatostatine

Découverte initialement dans l'hypothalamus grâce à son action inhibitrice de la sécrétion d'hormone de croissance, la *somatostatine* est aussi synthétisée par les cellules D du pancréas et par les cellules intestinales. La prosomatostatine produit un peptide de 14 acides aminés dans le pancréas (SS-14) et un peptide de 28 acides aminés dans l'intestin (SS-28). Elle n'a pas d'effet direct sur le métabolisme glucidique. Son action essentielle est d'inhiber la production d'insuline et de glucagon, induisant une légère hypoglycémie.

Sa libération est soumise à des contrôles multiples: positives sous l'effet du glucose, des acides aminés, des peptides intestinaux, du glucagon et des agents β -adrénergiques, et négatives sous l'effet des agents α -adrénergiques et de l'insuline.

Polypeptide pancréatique

Il est produit par les cellules PP du pancréas, se compose de 36 acides aminés et appartient à une famille qui inclut le neuropeptide Y et le peptide YY de l'intestin. Il est sécrété en réponse à la prise alimentaire et son action la plus clairement définie est d'inhiber la sécrétion pancréatique exocrine; son importance physiologique reste toutefois discutée.

Les îlots de Langerhans du pancréas endocrine sécrète l'insuline (cellules B) et le

glucagon (cellules A). Synthétisée à partir d'un précurseur, la préproinsuline, clivée pour donner la pro-insuline, l'insuline reste libre dans le sang. Sa durée de vie est courte. Sa sécrétion dépend essentiellement de la glycémie, nulle pour une glycémie de 3 mmol/l, maximale pour 18 mmol/l. Le glucose est transporté dans la cellule B par un transporteur spécifique, puis phosphorylé par une glucokinase, ce qui entraîne une cascade de réactions amenant à la formation d'AMPc. Les acides aminés, les corps cétoniques, les acides gras libres peuvent aussi déclencher la sécrétion d'insuline. Celle-ci est renforcée par l'ingestion de ces substrats via la sécrétion d'hormones gastro-intestinales. Le contrôle de la sécrétion se fait aussi par voie paracrine; le glucagon augmente la sécrétion, la somatostatine (cellules D) la diminue. Il existe enfin un contrôle nerveux parasympathique (facilitateur) et sympathique (α_2 , inhibiteur).

L'insuline est anabolisante, elle favorise le stockage des substrats sous forme de graisses et de glycogène. C'est une hormone hypoglycémisante. Au niveau du foie, l'insuline favorise la glycogénogénèse, inhibe la glycogénolyse et la gluconéogénèse. Dans le muscle et le tissu adipeux, l'insuline augmente le transport du glucose à travers GLUT-4. L'insuline inhibe la lipolyse et stimule la lipogénèse, elle favorise la synthèse protéique, inhibe la protéolyse et fait partie des facteurs de croissance.

Le récepteur membranaire à l'insuline est un tétramère ($2(\alpha\beta)$). La liaison se fait sur α et déclenche l'autophosphorylation de la tyrosine kinase de la sous-unité β qui est à l'origine de toute une série d'interactions protéines-protéines faisant intervenir des domaines de reconnaissance SH_2 et SH_3 ainsi qu'une cascade de phosphorylations.

Le glucagon fait partie d'une super famille incluant en particulier le VIP, le GIP et la sécrétine.

Il est synthétisé à partir d'un préproglucagon. La sécrétion est augmentée par l'hypoglycémie et renforcée par l'hypo-insulinémie. Un repas protéique augmente aussi la sécrétion. Le GLP1 (produit du préproglucagon intestinal) et la sécrétine inhibent la libération du glucagon.

Le glucagon s'oppose aux effets de l'insuline. Son récepteur associé à une protéine G est membranaire. Il augmente la production d'AMPc.

Retour au début

FONCTION DE REPRODUCTION

La fonction de reproduction est assurée par les gonades qui, dans chaque sexe, exercent une double fonction: une fonction exocrine qu'est la formation et la production des *gamètes*, *spermatozoïdes* et *ovules*; et une fonction endocrine correspondant à la synthèse d'hormones responsables des caractères sexuels et de la gestation. L'embryologie et la régulation des gonades des deux sexes possèdent de nombreuses caractéristiques communes.

Différenciation sexuelle

Sexe génétique

Le patrimoine chromosomique est de 44 autosomes et 2 chromosomes sexuels, X et Y chez l'homme et XX chez la femme. La présence du chromosome Y est indispensable à la détermination du sexe mâle, et un facteur indispensable au développement testiculaire, dit *TDF* ou *Testis determining factor*, a été depuis longtemps localisé sur le bras court du chromosome Y. Il correspond à un gène récemment cloné, dit *SRY* ou *sex determining region, Y chromosome*, qui code pour une protéine de 223 acides aminés et a la propriété de se lier à l'ADN. Les sites de liaison de *SRY* à l'ADN ne sont pas connus. Si le *SRY* est l'initiateur majeur de la détermination sexuelle, de nombreux autres gènes sont également impliqués et sont actuellement en cours d'identification. Ils sont soit autosomiques soit liés à l'X. Enfin, la virilisation des organes génitaux requiert la présence du récepteur des androgènes, porté par le chromosome X. Chez la femme, les deux chromosomes X sont nécessaires à la formation d'ovaires, mais un seul X suffit à la différenciation du tractus génital.

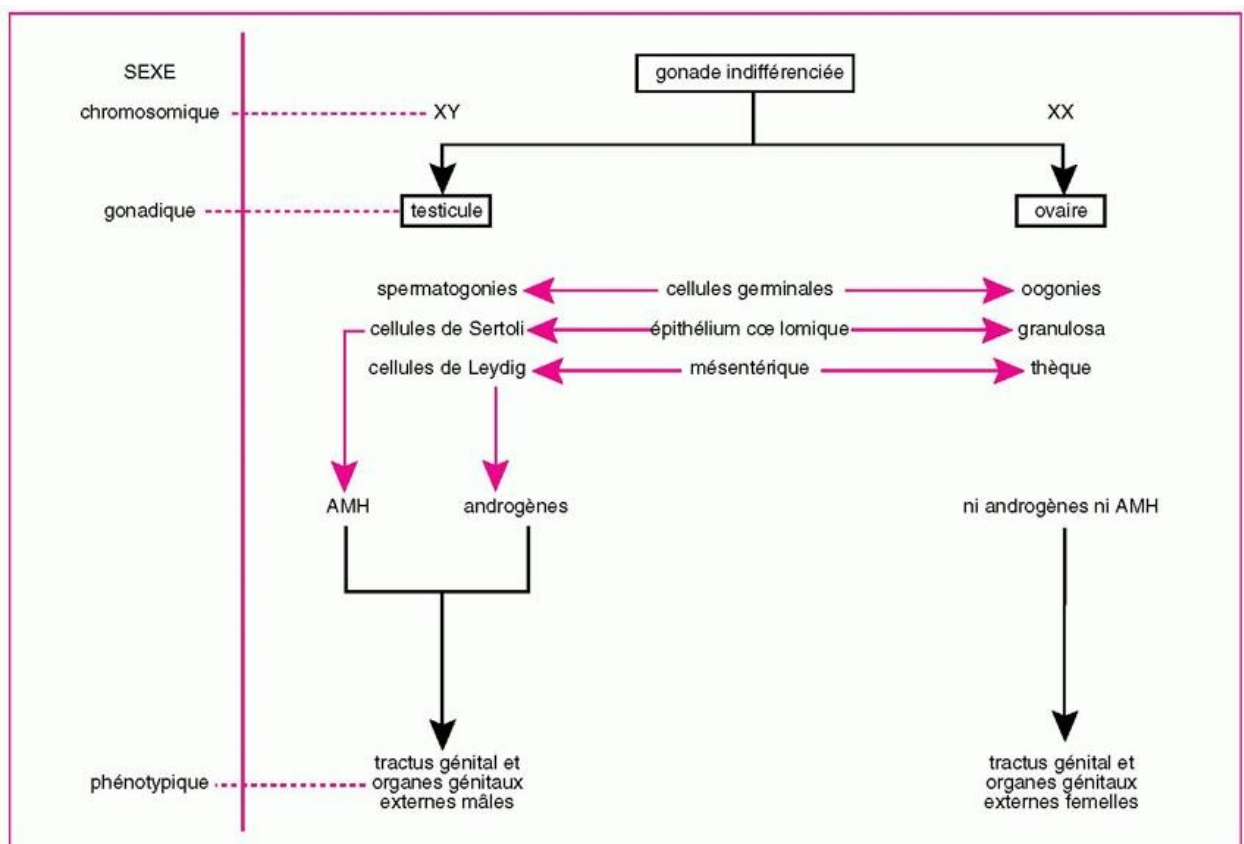


Figure 9.21 Développement de la gonade indifférenciée dans les deux sexes.

Embryologie

Pendant les cinq premières semaines de la gestation, on ne peut distinguer les gonades mâle et femelle. Ces gonades indifférenciées contiennent les cellules germinales, un épithélium coelomique et des cellules du stroma mésenchymateux (Fig. 9.21). Les cellules germinales donneront les *spermatogonies* et les *oogonies*. Des cellules de l'épithélium coelomique donneront les cellules de *Sertoli* chez le mâle et les cellules de la *granulosa* chez la femelle. Enfin, les cellules interstitielles seront à l'origine des cellules de *Leydig* chez le mâle et des cellules *thécales* chez la femelle. L'ensemble de

l'évolution embryologique doit faire intervenir une influence positive chez le mâle et au contraire l'absence de toute influence chez la femelle.

Chez le mâle, à la 7^e semaine de la vie fœtale, les cellules de Sertoli entourent les cellules germinales, formant les tubes séminifères. La sécrétion de testostérone commence.

Chez la femelle, à la 9^e semaine seulement, les deux chromosomes sont activés, les oogonies se développent et sont entourées par les cellules de la granulosa.

Dans les deux sexes, entre la 3^e et la 7^e semaine, deux tractus génitaux se développent de chaque côté, les canaux de Müller et de Wolff. Chez le mâle, le canal de Wolff se développe à la 10^e semaine pour donner l'épididyme, le canal déférent, les vésicules séminales. Cette évolution se poursuit sous l'effet de la testostérone produite par les cellules de Leydig (à ce stade, la testostérone n'a pas à être transformée en dihydrotestostérone pour agir). Chez la femelle, ce canal régresse très vite du fait de l'absence de testostérone.

Le canal de Müller régresse chez le mâle dès la huitième semaine en raison de la production à ce moment du MIF (*Müllerian inhibitory factor*) ou AMH (hormone antimüllérienne).

Cette protéine appartient à une superfamille qui inclut aussi les TGF α et β , l'EGF et l'inhibine.

L'hormone antimüllérienne bloque l'action stimulante de l'EGF sur le canal de Müller. Chez la femelle par contre, les canaux de Müller peuvent se développer pour que se constituent les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin supérieur.

Les organes génitaux externes ont la même origine dans les deux sexes (tubercule génital, urètre et sinus urogénital). Chez l'homme, la différenciation sexuelle (pénis, scrotum, prostate) se fait sous l'influence de la testostérone après sa conversion en dihydrotestostérone sous l'effet de la 5- α réductase. Chez la femme, la différenciation en clitoris, grandes et petites lèvres, et vagin inférieur, se fait même en l'absence de gonades.

Pendant la vie fœtale, chez le mâle, la production d'androgènes ne dépend pas des gonadotrophines. Une hormone semblable à la LH, la gonadotrophine chorionique placentaire, stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig.

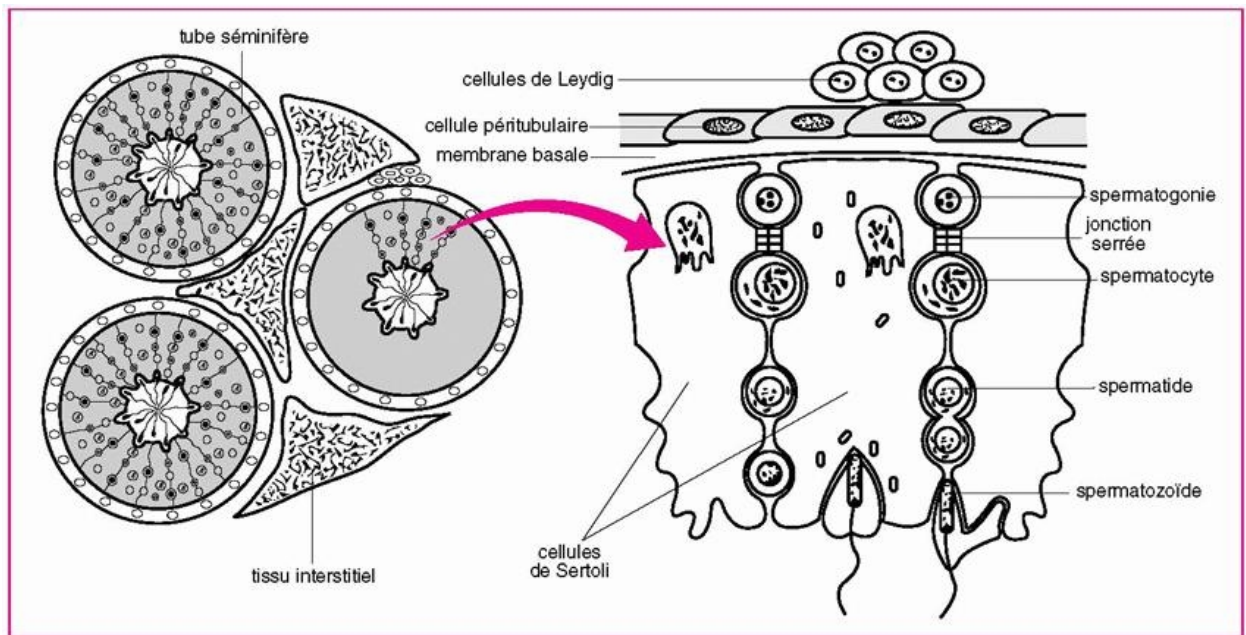


Figure 9.22 Anatomie du tube séminifère.

Le patrimoine chromosomique est de 44 autosomes et 2 chromosomes sexuels, XY chez l'homme, XX chez la femme. Les deux chromosomes sexuels sont nécessaires pour une différenciation sexuelle complète. En l'absence de toute influence hormonale, la différenciation se fait selon le type femelle. La différenciation mâle nécessite la présence de testostérone et d'une hormone antimüllérienne sécrétée par les cellules de Sertoli.

Testicule

Anatomie

Le testicule adulte pèse 40 g et mesure 4,5 cm dans sa grande longueur. Situé dans le scrotum, sa température est inférieure de 1 à 2 degrés à celle du corps. La grande partie du testicule est faite de tubes séminifères, le reste étant constitué de cellules de *Leydig* et de tissu interstitiel. Les tubes séminifères sont bordés d'une membrane basale et de cellules péricubulaires ou myoïdes. Immédiatement sous la membrane se trouvent les cellules de *Sertoli*, dont le cytoplasme s'étend jusqu'à la lumière du tube. Les *spermatogonies* se différencient en *spermatocytes* et en *spermatides* au cours de leur progression vers la lumière. Les cellules de Sertoli sont reliées par des jonctions serrées ou *tight junctions* et contribuent à la barrière hémato-testiculaire (Fig. 9.22).

Spermatogenèse

Chaque jour sont produits 100 à 200 millions de spermatozoïdes par un processus de maturation qui dure 65 à 70 jours. La spermatogenèse se produit en trois phases:

1) la multiplication mitotique des cellules germinales qui sont transformées en *spermatogonies A* et *spermatogonies B*;

- 2) la méiose qui transforme les spermatocytes $2n$ en *spermatides* $1n$;
- 3) la *spermiogenèse* qui donne les *spermatozoïdes* matures: transformation de l'appareil de Golgi en *acrosome*, développement du flagelle, condensation de la chromatine et remplacement des histones par la protamine, élimination de la plus grande partie du cytoplasme qui reste dans les cellules de Sertoli (corps résiduel), et finalement passage dans le tubule séminifère.

Les spermatozoïdes sont transportés dans le canal déférent et l'épididyme, immergé dans le liquide séminal sécrété par la prostate et les vésicules séminales, et finalement éjaculés. Un éjaculat contient en moyenne 20 millions de spermatozoïdes dans un volume de 3 à 4 ml. Pour être féconds, ils doivent encore subir dans les voies génitales féminines un processus dit de «*capacitation*» suivi de la *réaction acrosomale* (fusion de la membrane acrosomale avec la membrane externe du spermatozoïde). Ces étapes finales nécessitent un influx de calcium, probablement déclenché par une liaison membranaire avec une glycoprotéine, ZP3, de la zone pellucide et aussi avec la progestérone. À des stades précis de cette évolution des spermatogonies vers les spermatozoïdes matures, des protéines spécifiques s'expriment successivement (Fig. 9.23).

Contrôle hormonal de la spermatogenèse

La spermatogenèse dépend étroitement de deux grands systèmes régulateurs: 1) l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (GnRH, LH/FSH, testostérone) où le caractère pulsatile de la sécrétion de GnRH joue un rôle essentiel; 2) des facteurs locaux paracrines complexes et encore obscurs à l'heure actuelle.

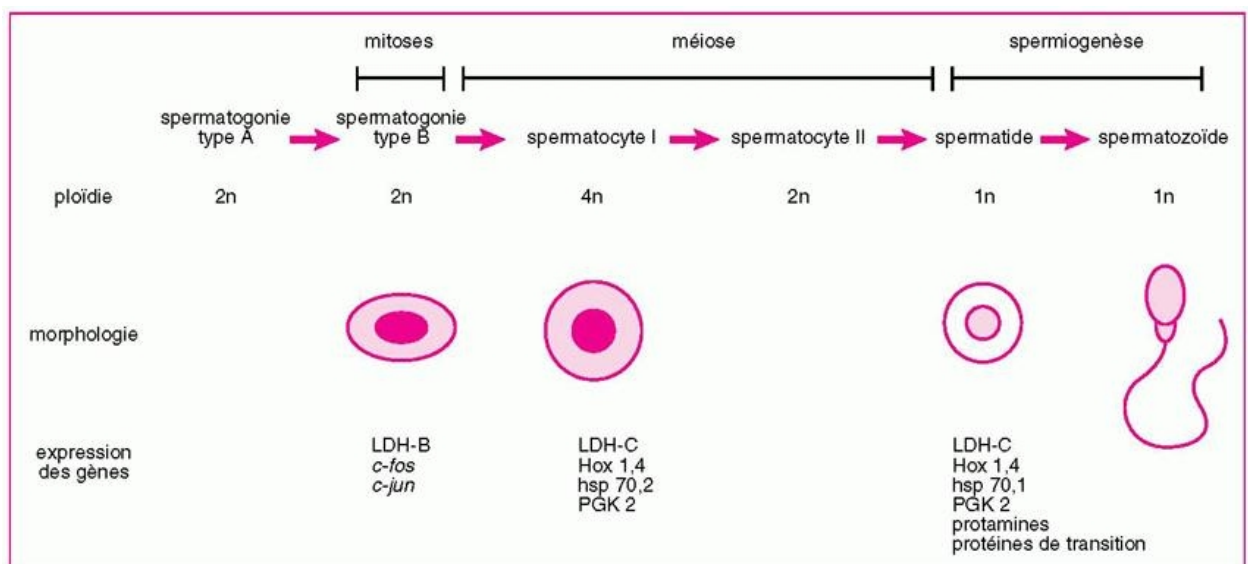


Figure 9.23 Expression de quelques gènes spécifiques au cours de la spermatogenèse; LDH lactate déshydrogénase; PGK phosphoglycérate kinase; hsp heat shock protein.

Le testicule prépubertaire ne contient ni cellules de Leydig ni cellules myoïdes. La sécrétion de gonadotrophines à la puberté entraîne des modifications majeures: la FSH stimule les cellules de Sertoli et la LH induit la sécrétion de

testostérone par les cellules de Leydig. La testostérone diffuse à travers la membrane basale vers les cellules de Sertoli. Cette concentration locale élevée (100 fois plus que dans le plasma) est essentielle à une spermatogenèse normale. Les cellules de Sertoli possèdent des récepteurs pour la testostérone et peuvent aussi la convertir en œstradiol.

Après la puberté, la spermatogenèse, une fois établie, peut subsister à un niveau très réduit en présence de testostérone seulement. FSH et LH sont donc nécessaires; ils n'agissent pas directement sur les cellules germinales, mais toujours par l'intermédiaire des cellules de Sertoli et de Leydig.

Les cellules de Sertoli, qui sécrètent l'AMH pendant la période de différenciation sexuelle, n'ont apparemment aucune fonction jusqu'à la puberté. Sous l'effet de la FSH et de la testostérone, elles sécrètent alors une *androgen binding glycoprotein* (ABP) de 90 kDa, analogue à la *sex steroid binding globuline* circulante. Cette ABP module le passage des hormones sexuelles (testostérone, dihydrotestostérone et œstradiol) vers les cellules germinales. Elles sécrètent aussi de l'*inhibine*, une glycoprotéine qui inhibe la sécrétion de FSH par la glande hypophyse, et de l'*activine*, qui la stimule.

Les inhibines sont des hétérodimères composés d'une sous-unité α commune et d'une sous-unité β qui peut être de deux types, A ou B (inhibine A ou B). Les activines sont des dimères qui proviennent de la recombinaison des seules sous-unités β (AA, AB ou BB).

En plus de son rôle de rétroaction sur la FSH, l'inhibine possède une action locale qui diminue la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig, pendant que l'activine l'augmente. Cela permet à la FSH de contrôler indirectement la fonction des cellules de Leydig.

Il existe par ailleurs de nombreuses autres régulations paracrines. Nous ne ferons qu'en citer certaines. Sous l'effet de la testostérone, les cellules péritubulaires myoïdes sécrètent une protéine qui stimule les cellules de Sertoli, la «PModS». Les cellules de Sertoli produisent un complexe protéique de 70 kDa (composé de deux protéines, un inhibiteur de la métalloprotéine-1, TIMP-1, et la procathépsine L), lequel est un stimulant puissant de la stéroïdogénèse par les cellules de Leydig.

Enfin, le système SCF (*stem cell factor*) et son récepteur (*c-kit*) jouent un rôle particulier. D'abord décrit dans les tissus hématopoïétiques, le SCF est synthétisé dans les cellules de Sertoli et son récepteur *c-kit* a été trouvé dans les cellules germinales et les cellules de Leydig. Des mutations du système SCF/*c-kit* entraînent des anomalies importantes de la spermatogenèse. Par ailleurs, il faut aussi signaler qu'une spermatogenèse normale dépend d'un apport correct en vitamine A (il existe des récepteurs rétinoïdes dans les cellules de Sertoli et dans les cellules germinales) et de la présence d'acides gras et de cholestérol. L'invalidation de la lipase hormonosensible chez la souris entraîne essentiellement une stérilité sans hypogonadisme.

La physiologie de la cellule de Sertoli constitue à l'heure actuelle un champ très actif d'investigation. La liste des facteurs autocrines, juxtacrines, ou paracrines

influençant la spermatogénèse s'allonge sans cesse, aussi la figure 9.24 ne prétend-elle décrire que les interactions les plus classiques.

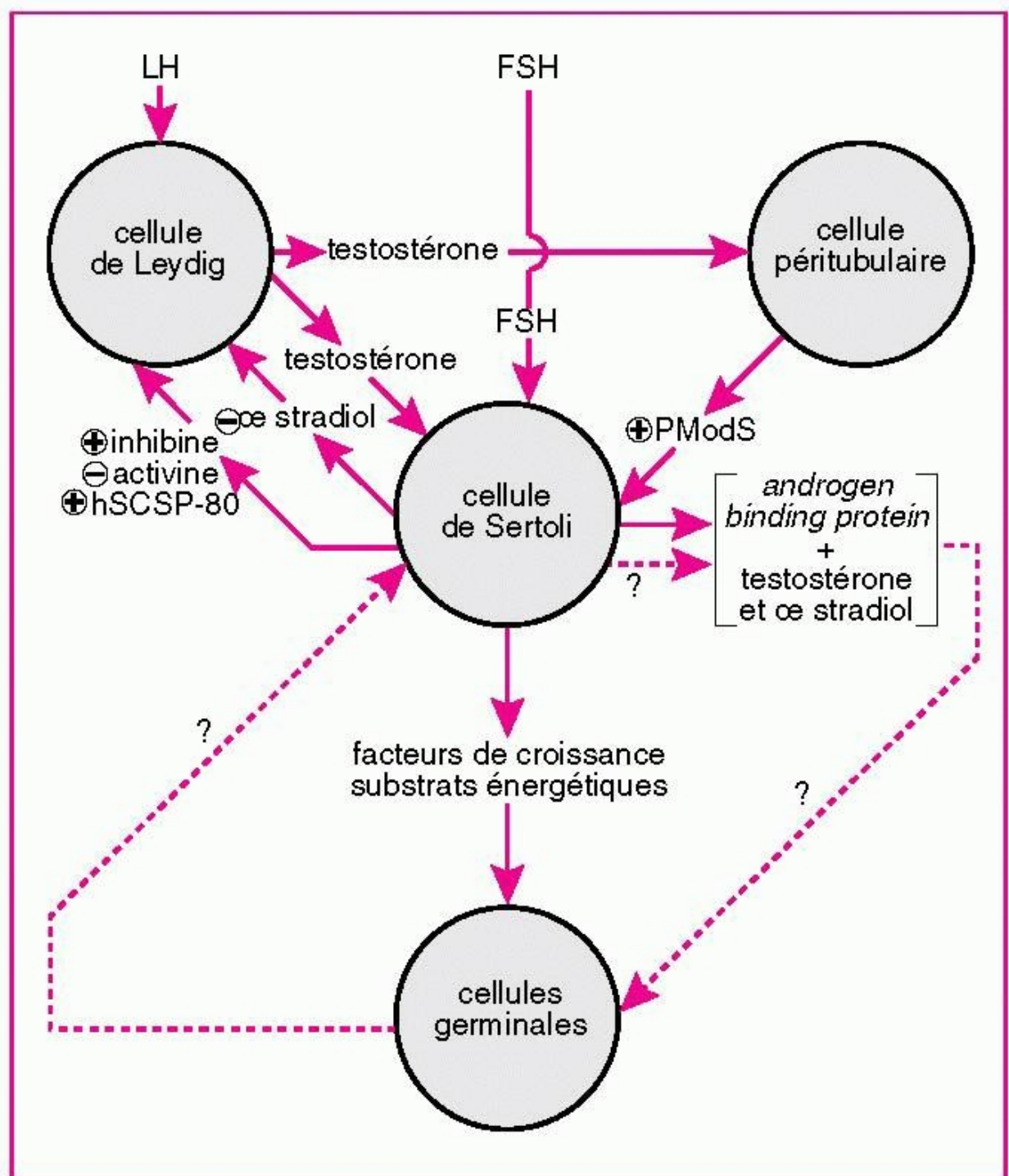


Figure 9.24 Interactions cellulaires dans le testicule.

Fonction endocrine des cellules de Leydig

Sécrétion et métabolisme des androgènes

La *testostérone* est la principale hormone androgénique. Sa voie de synthèse dans la cellule de *Leydig* se fait à partir du cholestérol et passe par de

nombreuses étapes qui sont communes avec la voie de synthèse de l'œstradiol (Fig. 9.25). Comme pour les hormones surrénaliennes, l'étape limitant cette synthèse est représentée par la coupure de la chaîne latérale du cholestérol (20,22-desmolase). Les activités 17-hydroxylase et 17,20-hydroxylase sont portées par la même enzyme. Il faut noter que les androgènes sont les précurseurs obligatoires des œstrogènes, œstradiol et œstrone.

La sécrétion de testostérone se fait pendant toute la journée, avec un petit pic (+ 25%) à 8 h du matin. Le précurseur androstènedione est sécrété en grande quantité par la cellule de Leydig, mais contribue peu à l'action androgénique (Tab. 9.10). À la périphérie, la testostérone est en partie transformée en dihydrotestostérone et en 5α-androstanédiol. La plus grande part de la testostérone circulante est liée à une SSBG (*sex steroid binding protein*) d'origine hépatique qui joue un rôle de réservoir. Seule la forme libre est active. La testostérone est majoritairement excrétée sous forme de 17-cétostéroïdes, qui sont communs avec des métabolites d'origine surrénalienne.

La fonction de la cellule de Leydig varie au cours de la vie de l'individu. Entre le 3^e et le 5^e mois de la vie fœtale, la concentration sanguine de testostérone s'élève beaucoup (400 ng/dl) pour retomber ensuite. Cette période correspond à l'étape de différenciation sexuelle masculine. Peu après la naissance, pendant le deuxième mois, se produit un autre pic (150 ng/dl) dont la signification n'est pas connue. Enfin, vers 11 ans, la testostérone s'élève, déclenchant la puberté, et elle atteint son niveau adulte. Ce niveau ne commence à décliner qu'à partir de la 7^e décennie, sans que la fonction spermatogénétique soit notablement perturbée.

Stéroïde	Concentration plasmatique (ng/dl)	Taux de production (mg/j)
Testostérone	650	7 000
Dihydrotestostérone	45	300
5α-androstanédiol	12	200
Androstènediol	120	2 400
Œstradiol	3,0	50
Œstrone	2,5	60

Action des androgènes

Les actions des androgènes sur l'organisme peuvent se ranger en deux grandes catégories: certaines sont spécifiques à la reproduction et à la différenciation sexuelle; les autres interviennent sur la croissance et la maturation. Mais les

Diagram illustrating the synthesis of steroid hormones from cholesterol (cholestérol).

The pathway proceeds through several intermediates, with steps numbered 1 through 8:

- cholestérol** (Cholesterol) is converted to **prégnénolone** (Step 1).
- prégnénolone** is converted to **progestérone** (Step 5).
- prégnénolone** is converted to **17-OH-prégnénolone** (Step 2).
- progestérone** is converted to **17-OH-progesterone** (Step 2).
- 17-OH-prégnénolone** is converted to **déshydroépiandrostérone** (Step 3).
- 17-OH-progesterone** is converted to **androstènedione** (Step 3).
- déshydroépiandrostérone** is converted to **œstrone** (Step 8).
- androstènedione** is converted to **œstrone** (Step 8).
- déshydroépiandrostérone** is converted to **androstènediol** (Step 4).
- androstènedione** is converted to **testostérone** (Step 4).
- œstrone** is converted to **œstradiol** (Step 4).
- androstènediol** is converted to **testostérone** (Step 5).
- œstradiol** is converted to **œstradiol** (Step 8).
- testostérone** is converted to **dihydrotestostérone** (Step 6).
- œstradiol** is converted to **œstradiol** (Step 6).
- dihydrotestostérone** is converted to **3α, 5α-androstanediol** (Step 7).
- œstradiol** is converted to **œstradiol** (Step 6).

La testostérone peut être transformée dans beaucoup de tissus cibles - pas tous - en *dihydrotestostérone* (et parfois en 5 α -androstènediol) grâce à une 5 α -réductase (Fig. 9.25). Ces trois stéroïdes se lient au même récepteur nucléaire. L'affinité de la dihydrotestostérone est beaucoup plus forte que celle de la testostérone, et elle apparaît donc comme l'hormone la plus efficace, la

testostérone ne représentant dans ce cas qu'une prohormone. Dans les tissus dépourvus de 5 α -réductase, la testostérone agit toutefois directement comme hormone. C'est ainsi que la testostérone agit directement sur la différenciation des canaux de Wolff. Au moment de la puberté, elle accroît les vésicules séminales, le pénis et le larynx. Elle est responsable de la spermatogenèse.

La dihydrotestostérone est nécessaire à la différenciation des organes génitaux externes chez le fœtus. Au moment de la puberté, elle entraîne la croissance du scrotum, de la prostate. Chez l'adulte, elle intervient sur la croissance des cheveux et des poils (barbe, séborrhée, calvitie).

La testostérone stimule directement la croissance au moment de la puberté; elle augmente la masse musculaire (avec un effet positif sur l'anabolisme protéique) et elle stoppe, en fin de puberté, la croissance linéaire en ossifiant les cartilages de conjugaison. L'absence d'œstradiol empêche ce dernier effet de la testostérone.

Enfin, la *testostérone* a des effets majeurs sur le métabolisme lipidique (augmentation des LDL, diminution des HDL, tendance à l'obésité tronculaire). Elle est responsable d'une série d'actions androgéniques (libido, possibilité d'érection, arrêt de la croissance mammaire, comportement agressif). Elle stimule l'hématopoïèse.

Au niveau cellulaire, tous les effets de la testostérone ou de la dihydrotestostérone dépendent de leur liaison à un récepteur qui interagit avec un site spécifique de l'ADN commun avec celui des glucocorticoïdes, et qui déclenche l'expression de toute une série de gènes. L'absence de récepteur fonctionnel est responsable du syndrome dit de *féminisation testiculaire*: les individus XY possèdent des testicules mais n'ont pas de masculinisation de leur tractus génital et de leurs organes génitaux externes: ils ont un phénotype féminin. La carence congénitale en 5 α -réductase conduit à l'absence de production de dihydrotestostérone. Les individus atteints de cette carence ont un phénotype féminin à la naissance (avec un tractus interne normal), phénotype qui peut parfois se corriger vers des caractères sexuels masculins au moment de la puberté grâce à la sécrétion de testostérone.

Régulation

La mise en jeu de la production de testostérone par la cellule de Leydig dépend essentiellement de la LH hypophysaire, elle-même dépendante, comme la FSH, de la sécrétion de GnRH. La testostérone exerce sur cet axe une rétroaction négative, tant au niveau hypophysaire sur la LH, qu'au niveau hypothalamique sur la GnRH. Cette action est possible d'une part directement, mais aussi après conversion en œstradiol.

De plus, la fonction des cellules de Leydig, et donc la production de testostérone, est modulée par toute une série de facteurs produits localement par les cellules de Sertoli, les cellules germinales ou les cellules de Leydig elles-mêmes. C'est ainsi que l'IGF 1, l'endothéline, l'inhibine stimulent cette fonction, alors que l'activine, le TGF β , le TNF α , la diminuent. L'importance exacte de ces interactions locales est difficile à définir à l'heure actuelle.

Il est intéressant de noter que certains cas de puberté précoce («testotoxicose») sont dus à une mutation familiale autosomique du récepteur de la LH, qui est activé en l'absence de LH circulante. Ce cas est à rapprocher des mutations activatrices du récepteur de la TSH, responsables d'hyperfonctionnement de la thyroïde.

Le testicule a deux fonctions, la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig, fonction endocrine, et la spermatogenèse à partir des cellules germinales. Les transformations successives de ces cellules (multiplication, méiose puis spermiogenèse) amènent à la formation de spermatozoïdes matures qui, passant dans le tube séminifère, forment, après dilution par le liquide séminal, le sperme stocké dans les vésicules séminales. Le processus de maturation implique l'expression de gènes spécifiques. Pour être fécondant, le spermatozoïde doit subir des transformations qui permettent sa pénétration dans l'ovocyte.

La spermatogenèse est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (GnRH, LH/FSH, testostérone) et de facteurs paracrines. La FSH stimule les cellules de Sertoli, la LH induit la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig au moment de la puberté. La testostérone est nécessaire au développement de la spermatogenèse. Les cellules de Sertoli, sous l'action de la FSH et de la testostérone, sécrètent des glycoprotéines: l'ABP, qui module le passage des hormones vers les cellules germinales, l'inhibine, qui inhibe la sécrétion de FSH et de testostérone, et l'activine qui a des actions inverses.

La testostérone est le principal androgène; la plus grande partie de l'hormone est liée à une protéine circulante. Le dérivé efficace de la testostérone est la déhydrotestostérone formée dans toutes les cellules possédant une 5 α réductase. Les androgènes interviennent d'une part dans la différenciation sexuelle et la reproduction, d'autre part dans la croissance et la maturation. Ils sont responsables de l'apparition et du maintien des caractères sexuels secondaires. Ils stimulent la croissance puis la soudure des cartilages de conjugaison au moment de la puberté, augmentent la masse musculaire et orientent le métabolisme lipidique vers la formation de LDL plus que de HDL. La sécrétion d'androgènes par les cellules de Leydig est contrôlée par la gonadotrophine chorionique placentaire. Les effets de la testostérone et de son dérivé actif sont liés à sa liaison à un récepteur nucléaire. La sécrétion de testostérone est sous le contrôle de la LH, elle-même contrôlée par GnRH. La testostérone exerce une rétroaction négative sur la sécrétion de ces deux hormones.

Ovaire

Anatomie

L'ovaire adulte est de forme ovale, d'un diamètre maximum de 4 cm et il pèse 15 g. Il comprend trois zones: 1) un cortex contient les oocytes, chacun inclus dans un follicule. Les follicules sont à des stades différents de développement ou d'atrésie. Ils sont séparés par un stroma conjonctif; 2) une zone médullaire contient quelques cellules sécrétant des stéroïdes et dont la physiologie reste inconnue; 3) un hile vasculaire. L'unité fonctionnelle est constituée par le

follicule de De Graaf, composé d'une cellule germinale entourée de cellules endocrines.

Oogenèse

Ce processus recouvre la fonction exocrine de l'ovaire. Dans l'ovaire en développement, pendant la vie fœtale, les cellules germinales primitives se divisent pour donner des oogonies au nombre maximal de 7 000 000. Entre la 9^e semaine de la vie fœtale et le 6^e mois post-natal, toutes les oogonies entrent dans la prophase de leur première méiose et se transforment en oocytes. Cette méiose n'est achevée qu'au moment de l'ovulation; les oocytes primitifs peuvent ainsi subsister jusqu'à une cinquantaine d'années. Les deux chromosomes X sont nécessaires à cette étape de méiose.

Un processus parallèle d'attrition débute très précocement. Le nombre d'oocytes n'est plus que de 2 000 000 à la naissance et 400 000 à la puberté. À la différence de l'homme qui produit constamment des spermatozoïdes, la femme ne peut fabriquer de nouveaux oocytes; son stock décline jusqu'à la ménopause.

La maturation du follicule se fait en plusieurs étapes (Fig. 9.26).

1^{re} étape: quand l'oocyte entre en méiose, il s'entoure d'une couche unique de cellules à l'origine de celles de la granulosa, elles-mêmes séparées du milieu extérieur par une lame basale. Le tout constitue le follicule primordial (25 µm de diamètre). Ce follicule va ensuite se transformer en follicule primaire, caractérisé par des cellules cubiques de la granulosa, puis en follicule secondaire où ces mêmes cellules forment plusieurs couches. À ce stade, elles sécrètent des mucopolysaccharides qui forment une zone pellucide autour de l'oocyte. À l'extérieur de la lame basale commencent à apparaître les cellules de la thèque interne. À ce stade, le follicule atteint 150 µm de diamètre.

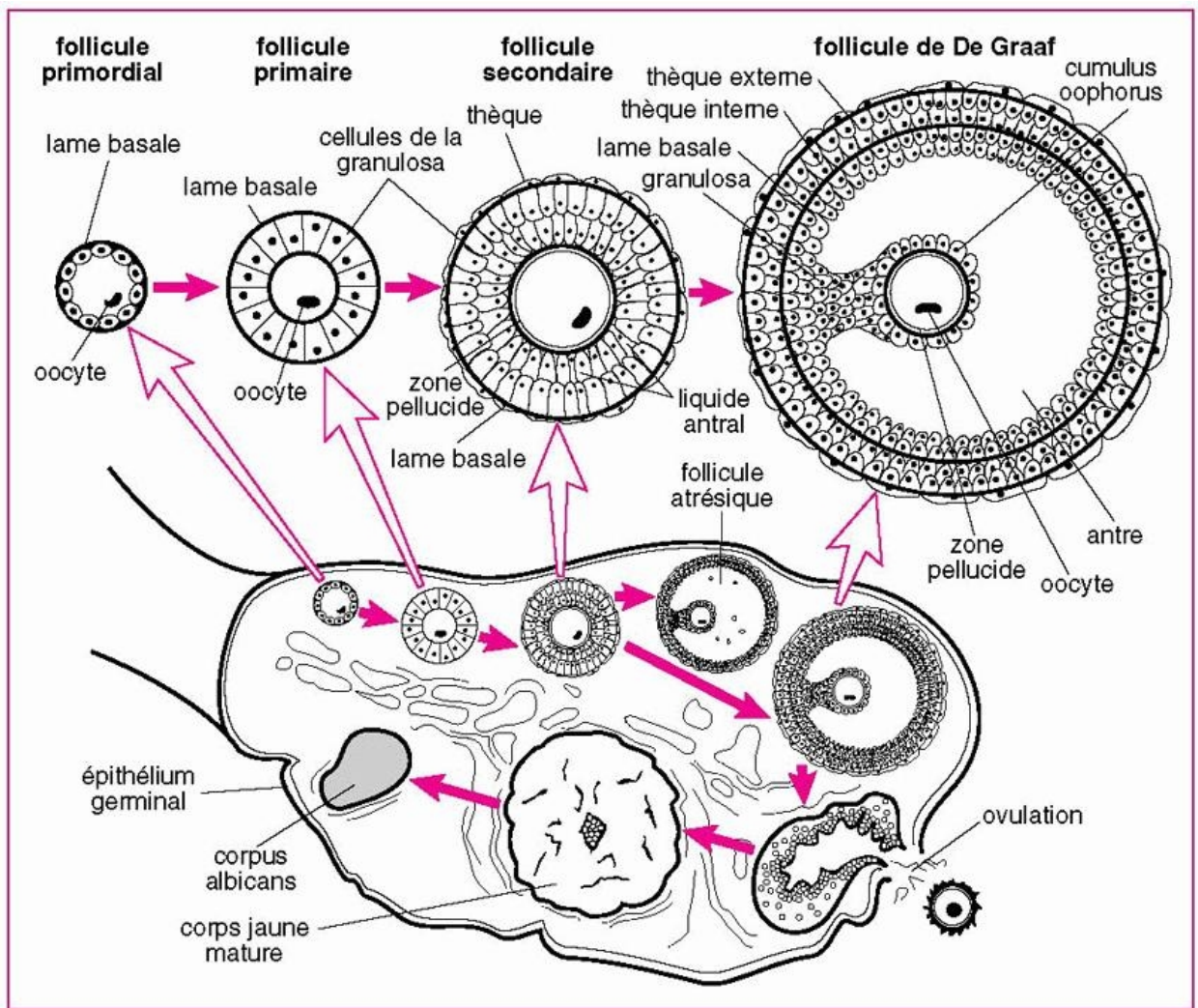


Figure 9.26 Développement du follicule de De Graaf.

2^e étape: alors que la première étape se passe pendant toute la période allant de 13 à 50 ans, la deuxième étape de maturation est beaucoup plus rapide, s'opérant en 2 à 3 mois. Elle se produit après la puberté. À chaque cycle menstruel, quelques follicules se développent en accumulant du liquide dans la région dite antrale. Les cellules de la granulosa se développent en syncytium et repoussent l'oocyte vers l'antra, à l'intérieur d'un «cumulus oophorus». Les cellules de la thèque se différencient en thèque interne et externe. À ce stade, le diamètre du follicule de De Graaf est de 2 à 5 mm de diamètre.

3^e étape: cinq à sept jours après le début de la menstruation, un seul follicule domine. La sécrétion de liquide antral augmente et le follicule atteint 20 mm au 14^e jour du cycle. Il se rompt à ce moment, libérant l'oocyte qui complète alors sa première méiose. Il est recueilli par la trompe de Fallope où il peut être fécondé et s'engager alors dans la deuxième division méiotique.

Formation du corps jaune: ce qui reste du follicule forme alors le *corps jaune* qui est composé à 80% de cellules de la *granulosa*, le reste étant constitué de cellules de la thèque, de capillaires et de fibroblastes. Si la fécondation ne se produit pas, ce corps jaune régresse au bout de 14 jours (lutéolyse). En cas de fécondation, il s'hypertrophie et devient le *corps gestationnel*.

Au cours de la vie d'une femme, seuls 400 à 500 oocytes (un par cycle menstruel) suivent toutes ces étapes allant jusqu'à l'ovulation. Les autres disparaissent dans un processus d'atrésie (apoptose).

Fonction endocrine

La fonction endocrine de l'ovaire concerne trois sécrétions endocrines: œstrogènes, progestérone et androgènes.

Synthèse des hormones ovariennes

Les œstrogènes sont constituées par l'œstradiol et l'œstrone, qui sont interconvertibles, l'œstradiol étant plus puissant que l'œstrone. Leur biosynthèse est la suite de celle des androgènes qui est prolongée par l'intervention d'aromatases (voir figure 9.25). Elle nécessite l'implication de plusieurs types cellulaires, car si les cellules de la granulosa et de la thèque peuvent produire les androgènes et les œstrogènes, leur proximité permet des échanges qui augmentent beaucoup leur efficacité. Dans le follicule primitif, l'œstradiol est produit par les cellules de la granulosa sous l'effet de la FSH qui en augmente l'activité aromatase (Fig. 9.27). Dans le follicule dominant, la LH stimule, dans les cellules de la thèque, la production de progestérone et sa transformation en androgènes. Ceux-ci passent à travers la membrane basale, dans la granulosa, et y sont transformés en œstradiol.

La progestérone est surtout produite pendant la deuxième moitié du cycle par les cellules lutéales (corps jaune).

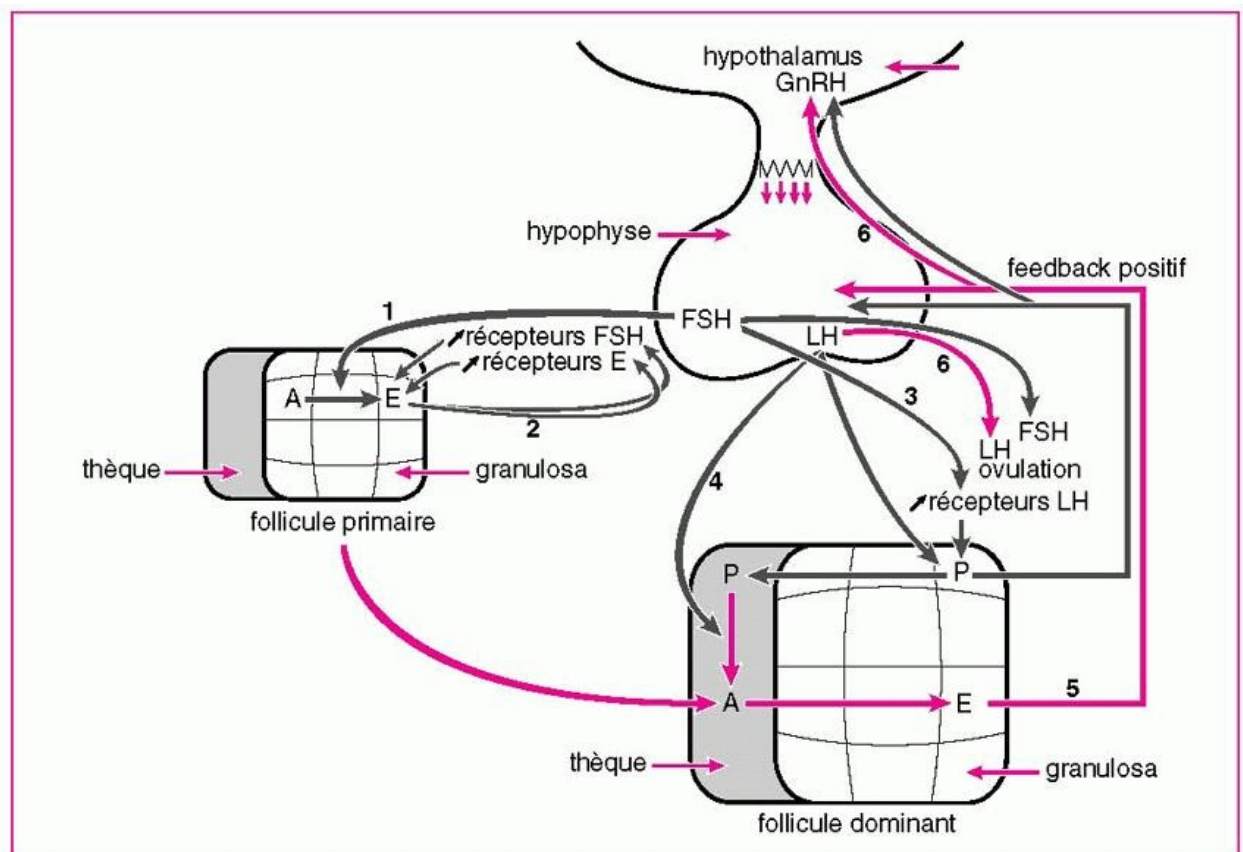


Figure 9.27 Régulation hormonale du développement du follicule de De Graaf. (1) La FSH stimule la granulosa et la synthèse d'œstradiol (E); (2) l'œstradiol augmente la synthèse de son propre récepteur; (3) puis la FSH augmente la synthèse du récepteur de la LH; (4) la LH stimule la thèque et la production d'androgènes (A), ensuite convertis en œstradiol dans la granulosa. La LH stimule aussi la production de progestérone (P) dans la granulosa. (5) Le follicule dominant produit beaucoup d'œstradiol qui provoque alors (6) la libération préovulatoire de LH et FSH.

Métabolisme et dégradation

Dans le sang, les œstrogènes sont liés à la «sex steroid binding globulin», SSBG, avec une affinité toutefois moindre que celle de la testostérone. L'œstrone provient de l'œstradiol par sa conversion à la périphérie.

Chez la femme ménopausée, c'est l'œstrone qui est l'œstrogène dominant: elle provient de la conversion des androgènes surrénaliens et de la thèque. Les œstrogènes sont éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfatés et glucuronidés.

La progestérone circulante peut se lier à la CBG (*cortisol binding globulin*), mais du fait de la concentration élevée en cortisol, elle circule plutôt en association peu étroite avec l'albumine.

Les androgènes sont en quantité peu importante. Ils proviennent à part égale de la surrénale et de l'ovaire.

Action au niveau cellulaire

Œstrogènes et progestérone partagent le mécanisme d'action intracellulaire de tous les stéroïdes. L'œstradiol se lie à un récepteur cytoplasmique de 595 acides aminés et la progestérone à un récepteur de 934 acides aminés. L'activité de ces récepteurs peut être différemment modulée par phosphorylation. Après dimérisation, le complexe hormone-récepteur se lie à des sites spécifiques de l'ADN (spécifique pour l'œstradiol, commun aux glucocorticoïdes pour la progestérone), qui augmentent ou répriment l'activité transcriptionnelle de gènes particuliers. C'est ainsi que l'œstradiol induit la synthèse d'ovalbumine et d'ovomucoïde, et que la progestérone induit celle de l'utéroglobine et de l'avidine. Il est particulièrement intéressant de noter que l'œstradiol induit la synthèse de son propre récepteur et de celui de la progestérone. Inversement, la progestérone diminue la synthèse du récepteur de l'œstradiol. Ces interactions contribuent au déroulement particulier du cycle menstruel.

Actions non génomiques de la progestérone: la progestérone exerce un certain nombre d'actions à un niveau non-génomique:

1) La dihydroprogestérone se lie à un site spécifique du complexe protéique que constitue le récepteur GABA/Benzodiazépine. Cette liaison peut expliquer certains effets de la progestérone de type inhibition de l'activité cérébrale (anesthésie, sommeil).

2) La progestérone induit la maturation méiotique de l'oocyte de grenouille par

l'intermédiaire d'un récepteur membranaire et d'une diminution de l'activité adénylyl cyclasique.

3) La progestérone induit la réaction acrosomale des spermatozoïdes chez l'homme, de manière synergique avec des protéines de la zone pellucide de l'oocyte, telles que ZP₃.

L'étude de la progestérone offre l'un des meilleurs exemples d'action membranaire des stéroïdes, avec le cas de l'aldostérone décrit plus haut dans le paragraphe «Corticosurrénale».

Cycle ovarien

Contrôle hypothalamo-hypophysaire

Contrairement à toutes les autres glandes endocrines, l'ovaire fonctionne de manière cyclique, mais il n'est pas sous la dépendance absolue du système hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion hypophysaire de FSH et LH est stimulée par une hormone hypothalamique unique, la GnRH dont la sécrétion pulsatile (une décharge toutes les 90 minutes avec une demi-vie de 2 à 5 minutes) est indispensable à l'action biologique. En conséquence, la sécrétion de LH, et à un moindre degré celle de FSH, est aussi pulsatile. La sécrétion de LH se fait par des pics dont la fréquence varie au cours du cycle. Minime chez l'enfant, cette pulsatilité augmente à l'approche de la puberté, survenant d'abord pendant la nuit. L'importance de la GnRH dans le contrôle de la sécrétion de LH et de FSH est démontrée par l'action inhibitrice des agonistes GnRH à longue durée d'action (superagonistes) qui désensibilisent le récepteur de la GnRH.

FSH et LH sont des glycoprotéines formées de deux sous-unités α et β . La sous-unité α est commune aux deux hormones, ainsi qu'à la TSH et à la HCG. L'autre est spécifique. La FSH a une action trophique sur la maturation du follicule et stimule la sécrétion d'œstrogènes par la granulosa. La LH stimule la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque et de la progestérone par la granulosa. Les hormones hypophysaires FSH et LH sont contrôlées par un double mécanisme de rétroaction.

Rétroaction négative: l'augmentation de la sécrétion d'œstrogènes, en particulier du 17 β -œstradiol, inhibe la sécrétion des gonadotrophines par l'hypophyse antérieure et de la GnRH par l'hypothalamus. Après l'ovulation, cette action inhibitrice est amplifiée de manière synergique par la progestérone. L'action inhibitrice de l'administration continue de progestérone est le mécanisme d'action principal des anticonceptionnels oraux. De plus l'inhibine, synthétisée par les cellules de la granulosa, freine spécifiquement la production de FSH. Elle-même est sous la dépendance de la FSH.

Rétroaction positive: la décharge préovulatoire de LH et FSH, indispensable à l'ovulation, dépend de la sécrétion d'œstradiol et de progestérone qui augmentent à ce moment.

Régulation intégrée

Le cycle menstruel se divise en trois phases: la phase folliculaire commence au

premier jour de la menstruation et dure en moyenne 15 jours (avec des extrêmes de 9 à 23). La phase ovulatoire dure de 1 à 3 jours. La phase lutéale, la plus constante en durée, dure 13 jours. L'ensemble dure en moyenne 28 jours, mais peut varier de 21 à 35 jours.

Au début du cycle, FSH et LH sont à leur niveau le plus bas puis augmentent peu à peu pendant la première moitié de la phase folliculaire et entraînent une sécrétion graduelle de l'œstradiol. La progestérone est alors basse. Pendant la deuxième moitié de cette première phase, la FSH baisse un peu pendant que la LH continue à augmenter. L'œstradiol augmente beaucoup, avec un pic préovulatoire de 5 à 9 fois. La progestérone commence à augmenter à ce moment. Pendant la phase ovulatoire, LH et FSH atteignent leur pic tandis que l'œstradiol diminue. Pendant la phase lutéale, LH et FSH diminuent fortement mais la progestérone augmente d'une dizaine de fois. L'œstradiol et l'inhibine s'élèvent à nouveau un peu plus tard. En l'absence de grossesse, hormones sexuelles et inhibine atteignent leur niveau le plus bas, la FSH repart et le saignement commence (Fig. 9.28).

Action des hormones sexuelles sur le tractus génital

Utérus: au début du cycle, l'endomètre n'a que 1 à 2 mm d'épaisseur, avec des glandes muqueuses éparses. Sous l'effet de l'œstradiol, l'endomètre entre dans une phase de prolifération. Son épaisseur augmente, atteignant jusqu'à 1 cm avant l'ovulation. La sécrétion de mucus augmente. Après l'ovulation, l'endomètre s'amincit un peu. Les glandes se chargent en glycogène. La sécrétion de mucus est très augmentée. En l'absence de grossesse, le corps jaune régresse et la chute des stéroïdes sexuels entraîne une contraction du myomètre et des artères spirales, probablement par l'intermédiaire d'une libération locale de *prostaglandines*; ces phénomènes entraînent ischémie, nécrose et hémorragie cataméniale.

Vagin: l'épithélium vaginal est très sensible à l'œstradiol. Extrêmement fin au début du cycle, l'épithélium s'épaissit au cours de la phase folliculaire. Les cellules se chargent en glycogène, se kératinisent avec des noyaux picnotiques. Cet index de noyaux picnotiques diminue au cours de la phase lutéale.

Seins: le développement des glandes mammaires dépend essentiellement des œstrogènes, mais la croissance et la différenciation des lobules glandulaires est un phénomène complexe qui dépend aussi de la progestérone, du cortisol, de l'hormone de croissance, de la prolactine, de l'EGF et de l'insuline.

Autres tissus: au moment de la puberté, l'œstradiol est responsable de la croissance générale de l'organisme et de l'établissement du phénotype féminin, d'une manière analogue à l'action de la testostérone chez le garçon. La progestérone a peu d'actions systémiques. Son action la plus caractéristique est l'augmentation de la température (+ 0,5 °C) qui survient peu après l'ovulation et caractérise la phase lutéale.

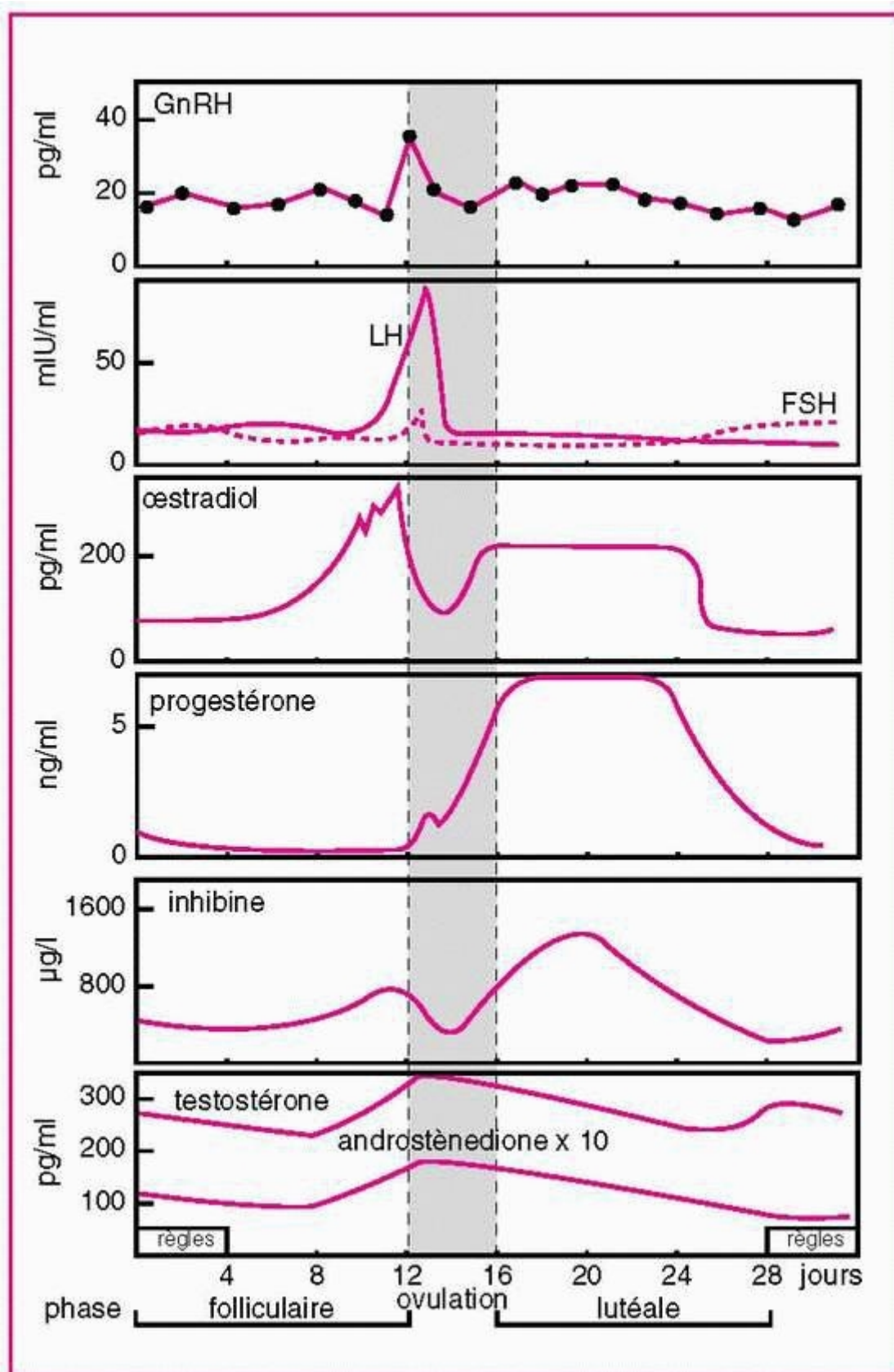


Figure 9.28 Évolution des concentrations hormonales plasmatiques pendant le cycle.

L'ovaire a une fonction d'oogenèse et une fonction endocrine. L'ovaire contient

des oocytes dont certains se différencient en follicule de De Graaf composé d'une cellule germinale entourée de cellules endocrines. La maturation du follicule comporte 3 étapes: 1) follicule primordial puis primaire avant la puberté; 2) follicule antral; 3) follicule mature qui se rompt libérant l'oocyte qui finit sa première méiose et peut être éventuellement fécondé après sa deuxième méiose dans la trompe de Fallope. Le reliquat du follicule forme le corps jaune composé à 80% de cellules de la granulosa, cellules apparues dès le début de la première étape de la maturation du follicule, et de cellules de la thèque apparues à la fin de cette même étape. Le corps jaune involue s'il n'y a pas fécondation.

L'ovaire sécrète des œstrogènes, de la progestérone et des androgènes. Les œstrogènes comportent l'œstradiol et l'œstrone; leur synthèse fait suite à celle des androgènes et nécessite la présence des cellules de la granulosa et de la thèque pour être efficace. La FSH stimule la production d'œstradiol par le follicule primitif. La LH stimule dans le follicule mature la production par les cellules de la thèque de progestérone et sa transformation en androgènes puis en œstradiol dans la granulosa. La progestérone est sécrétée en deuxième partie de cycle par les cellules du corps jaune (lutéales). Les œstrogènes sont liés en partie dans le sang à une globuline alors que la progestérone est faiblement liée à l'albumine.

Œstrogènes et progestérone se lient à un récepteur cytoplasmique; le complexe se lie à des sites spécifiques de l'ADN et modifie l'activité transcriptionnelle de gènes spécifiques. L'œstradiol induit la synthèse des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, alors que la progestérone diminue celle des récepteurs aux œstrogènes. GnRH contrôle de façon pulsatile la sécrétion de FSH et LH. La FSH a une action trophique sur la maturation du follicule et la sécrétion d'œstrogènes par la granulosa, alors que la LH stimule celle des androgènes par les cellules de la thèque et de la progestérone par la granulosa. FSH, LH, Gn RH subissent soit un rétrocontrôle négatif par l'œstradiol, action amplifiée par la progestérone, soit un rétrocontrôle positif qui déclenche l'ovulation alors que les concentrations en œstrogènes et progestérone augmentent au milieu du cycle. La progestérone freine puissamment l'axe gonadotrope en deuxième partie du cycle.

Le cycle menstruel commence le premier jour des règles et comporte trois phases (folliculaire, ovulatoire, lutéale). La première phase du cycle (15 jours) est marquée par la croissance de l'endomètre et de l'épithélium vaginal et une augmentation prédominante de la concentration en œstrogènes plasmatiques. Après l'ovulation, l'endomètre s'amincit, les glandes se chargent de glycogène et la concentration en progestérone augmente. Le corps jaune régresse en l'absence de fécondation, ce qui entraîne une diminution des stéroïdes sexuels et la menstruation.

Puberté

Alors que chez le garçon LH et FSH augmentent de manière parallèle, chez la fille la FSH s'élève nettement plus tôt que la LH. La sécrétion d'œstradiol qui en résulte entraîne le début du développement des seins. Les règles ne surviennent que deux ans plus tard, quand la LH augmente à son tour. Au début, les cycles

sont irréguliers et anovulatoires. L'accroissement de taille survient plus tôt que chez le garçon et, chez la fille, stoppe un à deux ans après le début des règles.

Ménopause

La capacité reproductrice des femmes diminue au cours de la 5^e décennie, en fonction du nombre d'oocytes résiduels, avec des cycles irréguliers et anovulatoires. Les dernières règles surviennent entre 48 et 55 ans avec une moyenne de 51 ans et 6 mois. Le défaut de production d'œstradiol est responsable des signes cliniques de la *ménopause*: bouffées de chaleur, diminution des sécrétions vaginales et atrophie de l'épithélium vaginal, ostéoporose. L'absence de rétroaction négative par les œstrogènes entraîne une augmentation de la sécrétion de FSH et LH. L'ovaire reste capable de sécrétion d'androgènes qui peuvent être convertis à la périphérie en œstradiol.

Gestation

La gestation s'accompagne d'une production massive d'hormones d'origine foétale. Dès le 2^e mois de la grossesse, l'*HCG* (*human chorionic gonadotrophin*) prend le relais des gonadotrophines hypophysaires, et l'hypophyse devient ainsi accessoire. À partir du 4^e mois, l'ovaire à son tour devient accessoire, car le *trophoblaste*, devenu placenta, élabore des quantités croissantes de progestérone et d'œstrogène.

Fertilisation: après l'ovulation, l'œuf s'engage dans la trompe de Fallope où il est fécondé. En effet, après une étape de capacitation, le spermatozoïde subit la réaction acrosomale: une stimulation calcique libère une enzyme de type trypsique, l'*acrosine*, ainsi que de la neuraminidase et de la hyaluronidase, qui ensemble digèrent et dispersent les cellules de la granulosa et permettent l'attachement à la zone pellucide et en particulier à la protéine ZP3. La pénétration de cette zone par le premier spermatozoïde bloque l'entrée à d'autres et prévient ainsi une possible polyploïdie. C'est à ce moment que se produit la seconde division méiotique de l'oocyte. Les deux noyaux haploïdes fusionnent alors pour donner un zygote à 46 chromosomes. Celui-ci se divise rapidement. Il passe 3 jours dans la trompe sous forme de blastocyste, et encore 2 à 3 jours dans l'utérus avant de s'implanter.

La nidation: après la dissolution de la zone pellucide, le blastocyste s'attache au tissu utérin, les microvillosités de la surface de l'utérus s'intriquant avec celles de du trophoblaste. Le trophoblaste donne rapidement deux types de cellules: une couche interne de cytotrophoblastes et une couche externe de syncytiocytotrophoblastes. Le placenta ainsi formé joue un rôle nutritif essentiel, mais il prend également une fonction endocrine très large puisqu'il synthétise de nombreuses hormones peptidiques ou stéroïdiennes, les dernières utilisant des précurseurs maternels ou foétaux.

Hormones placentaires

Les cytotrophoblastes sécrètent surtout des peptides de type hypothalamique qui contrôlent de manière paracrine la sécrétion des hormones de type pituitaire provenant de la couche syncytiocytotrophoblastique. Celle-ci sécrète aussi les hormones stéroïdes.

L'hormone chorionique gonadotrophique ou HCG. C'est la première hormone clé de la gestation. Sécrétée par le syncytiotrophoblaste, elle peut être détectée dans le sang et les urines de la mère dès le 9^e jour qui suit la fécondation. C'est une glycoprotéine de 39 kDa, avec deux sous-unités, une sous-unité α identique à celle de la LH, de la TSH et de la FSH, et une sous-unité β -spécifique bien qu'analogue à 80% à celle de la LH. C'est elle qui permet un diagnostic radioimmunologique très précoce de la grossesse. La concentration maternelle d'HCG atteint un plateau vers la 10^e semaine, reste élevée pendant toute la grossesse pour disparaître après l'accouchement; sa demi-vie est de 12 à 24 h. Son rôle est de maintenir la fonction du corps jaune en stimulant la sécrétion de progestérone et d'œstradiol, attendant que le placenta n'ait pris le relais vers la 9^e semaine. Au-delà de cette date, son rôle n'est pas clair: elle pourrait stimuler chez le fœtus la synthèse de DHEA par le cortex surrénal et de testostérone par le testicule. Elle est aussi produite dans des tissus dérivant du trophoblaste comme le choriadénome et le choriocarcinome de la môle hydatiforme, ainsi que par les choriocarcinomes testiculaires et ovariens.

Progestérone: elle assure l'implantation endo-utérine de l'œuf en stimulant les glandes endométriales. Dans le placenta, sa production commence vers la 6^e semaine et devient suffisante pour remplacer l'ovaire vers la 12^e semaine. À terme, sa production est de 250 mg/j. Elle passe en grande partie chez la mère. La fraction qui passe chez le fœtus permet la synthèse de cortisol et d'aldostérone par la surrénale fœtale, qui est encore déficiente, en complexe 3 β -1-déshydrogénase/D 4-5 isomérase. Pendant la grossesse, la progestérone inhibe les contractions utérines en diminuant la synthèse des prostaglandines locales et en atténuant la sensibilité à l'ocytocine. Elle prévient ainsi l'expulsion précoce du fœtus.

Œstrogènes: la synthèse d'œstrogènes dans le placenta se fait sous l'effet d'une action locale d'HCG. Le placenta déficient en 17-hydroxylase et en 17,20-desmolase ne peut pas synthétiser d'androgènes. Il extrait la DHEA-S provenant des glandes surrénales maternelles et fœtales et synthétise ainsi l'œstradiol. La synthèse de l'œstriol se fait après une hydroxylation de la DHEA en position 16 par le foie du fœtus (Fig. 9.29). La mesure de l'œstriol est donc un bon critère de l'état de l'unité fœtoplacentaire.

L'hormone chorionique somatomammotrophique (HCS): elle est aussi appelée *hormone lactogène placentaire* (HPL). Sa synthèse débute précocement, pouvant être détectée dès la 4^e semaine, et se poursuit jusqu'au terme avec un taux de production finale énorme de 1 à 2 g par jour. Sa concentration chez la mère est bien corrélée avec le poids du placenta. Sa structure est analogue à 96 % avec celle de la GH, mais elle n'a que 3 % de son activité. Néanmoins, ses effets principaux restent ceux de la GH et elle contribue à l'anabolisme chez la femme enceinte; elle stimule la lipolyse, s'oppose à l'action de l'insuline et assure un débit de substrats suffisant de la mère vers le fœtus, surtout en glucose. Elle n'a pas d'action directe sur le fœtus.

Relaxine: c'est un polypeptide de structure analogue à celle de la préproinsuline. Elle est produite par le corps jaune sous l'effet de la HCG, et par le placenta. Elle prévient les contractions utérines, relâche la symphyse

pubienne et ramollit le col.

Autres hormones: le placenta produit aussi de nombreuses hormones protéiques ou polypeptidiques dont on connaît mal le rôle spécifique au cours de la grossesse: EGF, inhibine, activine, GnRH, CRH, TRH, ACTH, β -LPH, β -endorphine, et peut être dopamine. Le placenta apparaît ainsi comme une unité hypothalamo-hypophysaire complète.

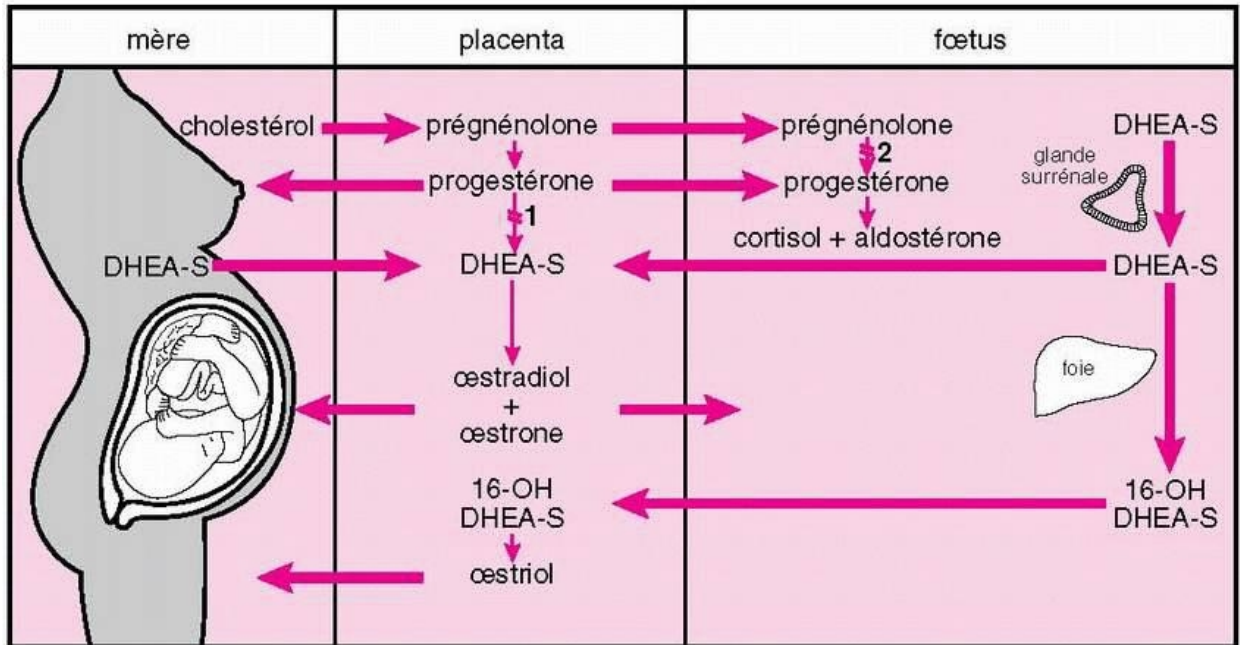


Figure 9.29 Les relations mère-placenta-fœtus (1) 17-hydrolase/17,20-desmolase; (2) 3 β -ol-déshydrogénase D4,5-isomérase.

Accouchement

La *parturition* est déclenchée par des signaux hormonaux; la séquence exacte de ces événements conserve des zones d'ombre. Pendant toute la grossesse, le rapport élevé progestérone/œstradiol est suffisant pour empêcher les contractions utérines. À proximité du terme, le volume du fœtus distend l'utérus et provoque mécaniquement des contractions du myomètre. En même temps, l'ACTH fœtale augmente, entraînant ainsi une synthèse accrue de cortisol et de DHEA-S; il en résulte une réduction du rapport progestérone/œstrogènes produit par le placenta, et cette diminution entraîne des contractions utérines en synergie avec une augmentation locale de prostaglandines. La concentration de l'ocytocine dans le sang maternel change peu au moment du travail, mais ses récepteurs utérins augmentent avant le terme, rendant l'utérus plus sensible à l'effet contracturant de cette hormone. Enfin, les composés adrénergiques entraînent une contraction du myomètre par l'intermédiaire des récepteurs α , et une relaxation par l'intermédiaire des récepteurs β .

Lactation

La croissance de la *glande mammaire* dépend de l'action intégrée de nombreuses hormones. En plus de la GH, du cortisol, de la *prolactine*,

l'œstradiol contribue au développement des canaux, tandis que la progestérone est indispensable à la croissance finale des lobules. Pendant toute la grossesse, la concentration de *prolactine* s'élève de 8 à 10 fois, mais elle ne peut exercer son action tant que les concentrations en œstradiol et en progestérone sont élevées. Après l'accouchement, quand les concentrations de ces hormones chutent brusquement, la prolactine peut déclencher la sécrétion de lait. L'éjection du lait se fait en deux phases: éjection passive sous l'effet de la succion; éjection active par contraction des cellules myoépithéliales sous l'effet de l'ocytocine. Le maintien de la sécrétion lactée résulte d'un réflexe neuroendocrinien dont le point de départ est la succion du mamelon et qui influence l'hypothalamus par voie centripète.

Une triple conséquence en résulte: 1) une sécrétion d'ocytocine, sans sécrétion parallèle de vasopressine; 2) une sécrétion de prolactine qui suffit à maintenir la lactation aussi longtemps que l'allaitement persiste; 3) une inhibition de la GnRH et donc de gonadotrophines, probablement par un relais de la dopamine ou d'une endorphine.

La puberté est marquée par l'augmentation des sécrétions de LH et FSH.

La ménopause est liée à l'épuisement du stock d'oocytes, qui entraîne une diminution de la sécrétion d'œstradiol et une augmentation des sécrétions de FSH/LH.

Au cours de la gestation, les hormones du trophoblaste qui se transforme en placenta prennent le relais des gonadotrophines hypophysaires puis au 4^e mois des sécrétions stéroïdes ovariennes. Le trophoblaste comprend deux types de cellules: les cytotrophoblastes et les syncytiotrophoblastes. Les premières sécrètent surtout des peptides de type hypothalamique qui contrôlent la sécrétion d'hormones de type gonadotrophine par les secondes qui sécrètent aussi des hormones stéroïdes.

La lactation résulte de la conjonction des effets de la prolactine, de la GH, du cortisol et des stéroïdes sexuels. La sécrétion de lait à l'accouchement est déclenchée par la diminution de concentration des stéroïdes sexuels.

Retour au début

CONTRÔLE HORMONAL DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Introduction

Le métabolisme phosphocalcique est d'une importance majeure, non seulement pour l'élaboration du squelette, mais aussi pour un fonctionnement normal de toutes les cellules de l'organisme.

Calcium: le pool total de calcium de l'organisme est de 1 à 2 kg (soit 25 à 50 moles). La plus grande partie (99 %) est contenue dans le squelette. Le pool extracellulaire n'est que de 1 g (25 mmol). La concentration normale de calcium dans le plasma est régulée pour se maintenir entre 2,2 et 2,6 mmol/l. La concentration intracellulaire de calcium libre est très basse, de l'ordre de 0,1 mmol, ce qui correspond à un pool de calcium libre intracellulaire très petit, de

l'ordre de 0,2 mg. Il faut y ajouter une fraction de 9 g (220 mmol) qui représente le calcium intracellulaire lié à des sites membranaires. Comme la concentration de calcium libre extracellulaire est de l'ordre de la mM, soit 10 000 fois plus, ce gradient doit être contrebalancé par de puissantes pompes à calcium membranaires.

L'alimentation amène quotidiennement 1 g (25 mmol) de calcium dont 35 % sont effectivement absorbés. L'excrétion correspondante, en régime constant, se fait à raison de 150 mg au niveau de l'intestin et 200 mg dans les urines. Le remodelage osseux mobilise 500 mg de calcium par jour (Fig. 9.30).

Phosphate: le pool total de phosphate est de l'ordre de 800 mg (20 mmol); sa plus grande partie est dans les tissus osseux. La concentration normale dans le sang est de 3 mmol/l. L'alimentation apporte 1 g/j de phosphate (75 mmol), l'excrétion se faisant pour 350 mg (16 mmol) par l'intestin et pour 650 mg (29 mmoles) dans les urines. Le remodelage osseux nécessite un échange de 250 mg/j (7 mmol) (Fig. 9.31).

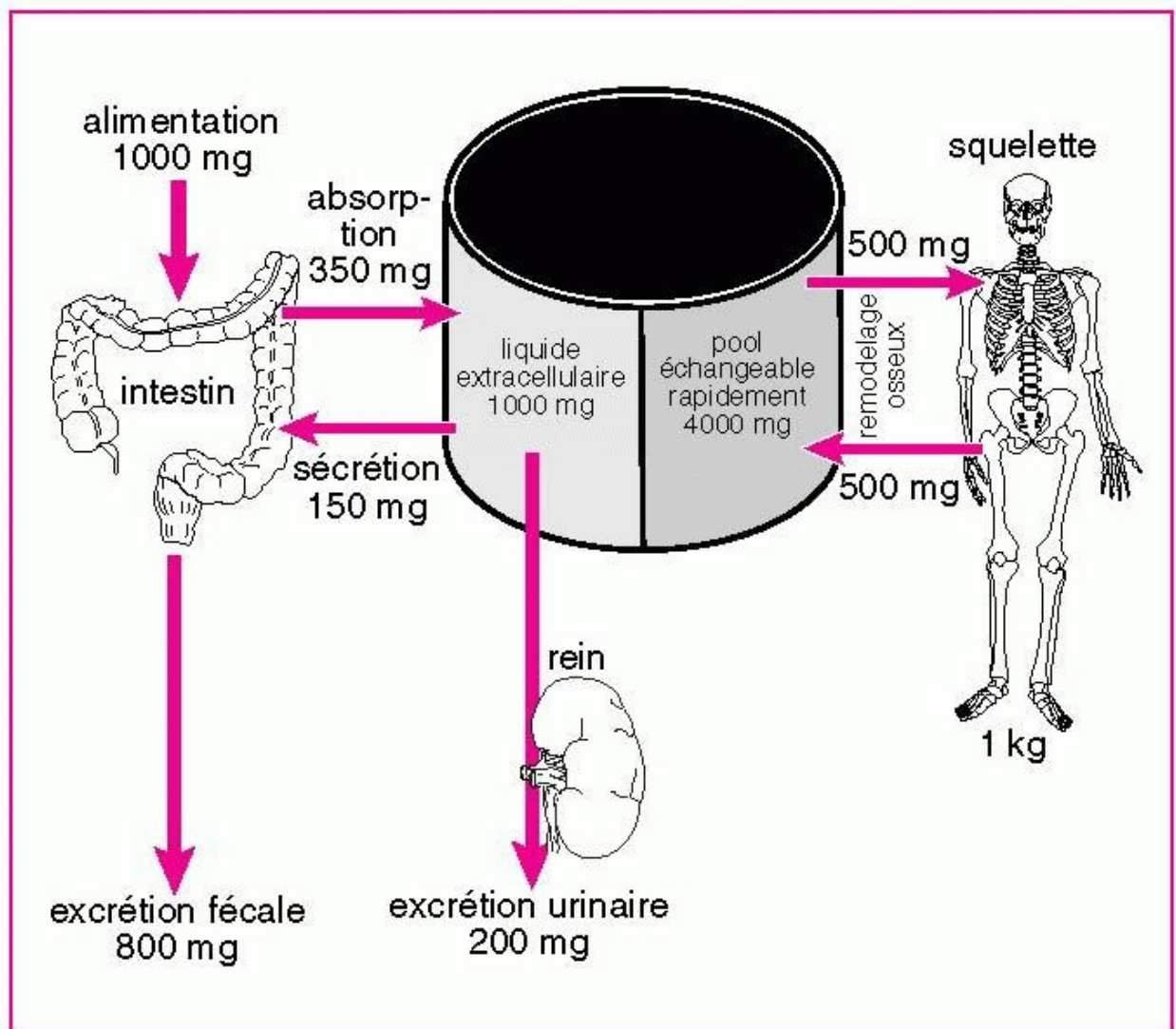


Figure 9.30 Renouvellement journalier du calcium.

Magnésium: le pool total est de 25 mg dont la moitié stockée dans le squelette.

La concentration sanguine est de 1,8 à 2,4 mg/dl soit 1,5 à 2 mEq/l.
L'alimentation apporte 400 mg par jour. En régime stable, l'élimination se fait à moitié par le rein et l'intestin.

Remodelage osseux: chez l'adulte, 15% de la masse osseuse est remodelée chaque année, par un processus double de synthèse et de destruction qui met en jeu respectivement les *ostéoblastes* et les *ostéoclastes*. Les ostéoblastes, qui proviennent de la lignée fibroblastique mésenchymateuse, sécrètent des fibrilles de collagène sur lesquelles se déposent des cristaux d'*hydroxyapatite*, composés de calcium et de phosphate dans un rapport de 2,2 en poids et 1,7 en moles. Ce processus de minéralisation nécessite la présence d'une enzyme, la phosphatase alcaline, et de deux protéines provenant des ostéoblastes, l'*ostéonectine* (32 kDa), et l'*ostéocalcine* (6 kDa), qui sont indispensables pour la fixation de l'hydroxyapatite.

Le processus de résorption osseuse est lié à l'activité des ostéoclastes: il s'agit de cellules géantes multinuclées qui proviennent de la fusion de cellules issues de la lignée macrophagique. Ce processus correspond à une lyse complète de l'os avec la libération de ses composants minéraux et protéiques (les marqueurs en sont les acides aminés hydroxyproline et hydroxylysine qui sont spécifiques du collagène). Le processus de résorption est déclenché par des signaux paracrines provenant des ostéoblastes. De nombreuses hormones peuvent moduler l'ensemble de ces processus (Tab. 9.11).

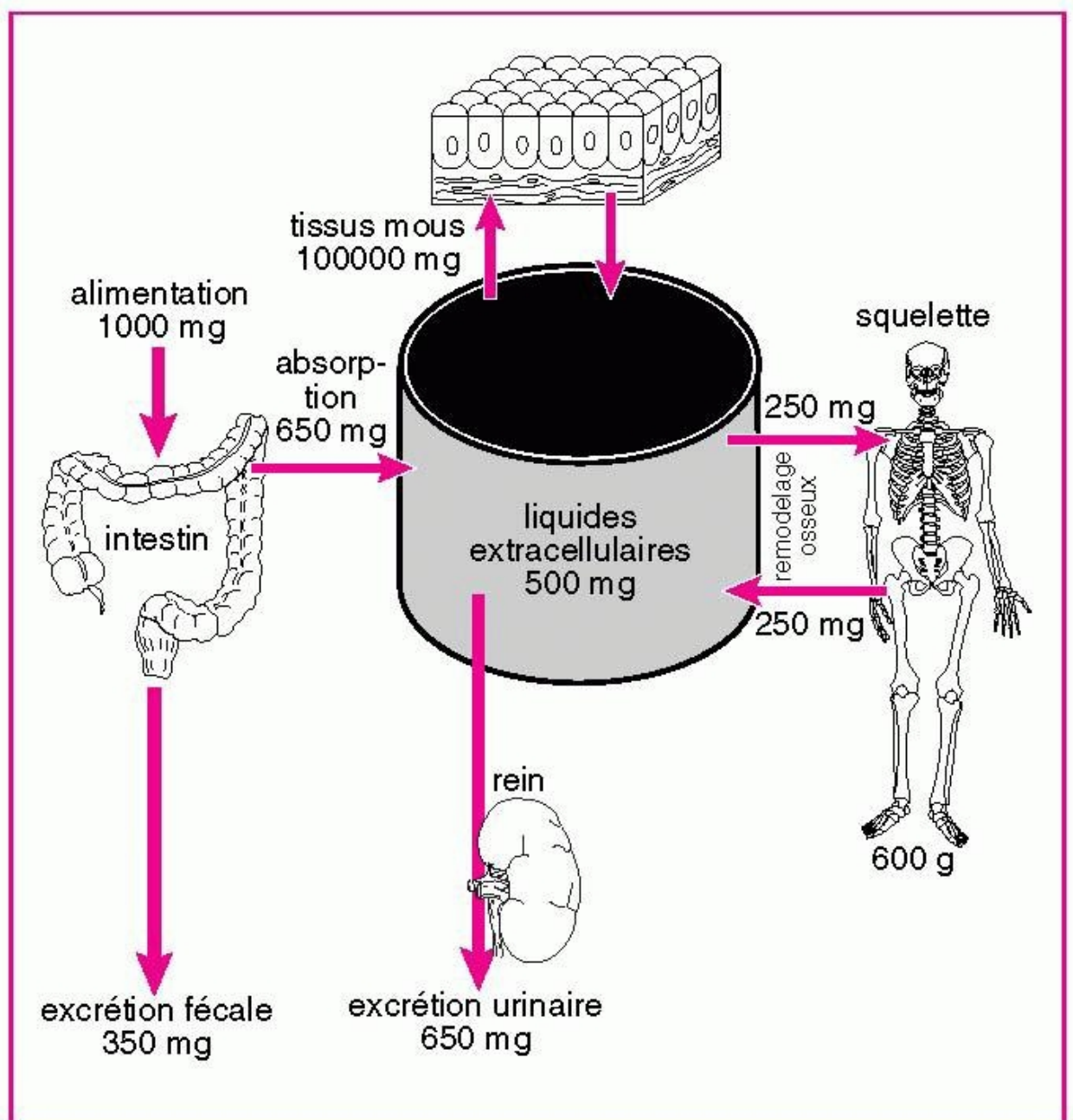


Figure 9.31 Renouvellement journalier du phosphate.

Formation de l'os	Résorption de l'os
<i>Stimulé par:</i>	<i>Stimulé par:</i>
- hormone de croissance	- parathormone
- insuline	- vitamine D
- œstradiol	- cortisol
- androgènes	- T ₃

- vitamine D	- prostaglandines
- TGFβ	- IL ₁
- PDGF	- TNF
- calcitonine	
<i>Inhibée par:</i>	<i>Inhibée par:</i>
- parathormone	- œstradiol
- cortisol	- androgènes
	- calcitonine
	- TGFβ
	- interféron γ

Hormone parathyroïdienne ou PTH

Introduction

Les quatre glandes parathyroïennes se développent entre la 5^e et la 14^e semaine de la gestation, à partir des 3^e et 4^e poches pharyngiennes. Elles sont situées derrière les lobes de la glande thyroïde, mais on peut les retrouver en situation ectopique dans le cou ou le médiastin. Leur poids total est de 130 mg. Leur vascularisation est assurée par le système thyroïdien. Sur le plan histologique, elles sont surtout constituées de cellules principales qui contiennent des granules de sécrétion, et de quelques cellules dites oxyphiles dont le rôle n'est pas connu.

Synthèse et sécrétion de la PTH

La PTH est une hormone polypeptidique de 84 acides aminés (9 kDa) dont l'activité biologique réside dans les 27 acides aminés N-terminaux. Elle est synthétisée sous forme d'une préprohormone de 115 acides aminés. La maturation de pro-PTH en PTH mature se passe au niveau de l'appareil de Golgi.

Contrôle de la sécrétion

La PTH, comme la calcitonine, intervient dans la régulation de la *calcémie*. Sa sécrétion dépend donc des variations de la calcémie. Toute augmentation de la calcémie au-delà de 2,8 mmol/l diminue la sécrétion de PTH. Toute diminution en deçà de 1,8 mmol/l l'augmente. La rapidité de la chute de calcémie est aussi importante que son amplitude dans cette régulation. Le signal calcique est transmis à la cellule parathyroïdienne par un récepteur à sept traversées membranaires récemment cloné. Il est caractérisé par un énorme domaine aminoterminal extracellulaire de 6 650 aminoacides, qui sert de détecteur de calcium. Le reste du récepteur transmet l'information à une

phospholipase C conduisant, in fine, à une diminution de la sécrétion de la parathormone.

Une mutation héréditaire de ce récepteur entraîne, quand elle est hétérozygote, un syndrome d'hypercalcémie-hypocalciurie familial, certainement dû à une élévation du seuil de sensibilité au calcium du récepteur. Quand la mutation est homozygote, l'affection est létale, à moins que les parathyroïdes n'aient été enlevées.

L'augmentation de la sécrétion de la PTH en réponse à une hypocalcémie est liée à une activation de l'adénylyl cyclase. À long terme, les modifications de la calcémie ne portent pas seulement sur la sécrétion de PTH, mais aussi sur sa synthèse et sur la prolifération des cellules parathyroïdiennes.

À noter que la production de PTH est aussi augmentée par les agonistes β -adrénergiques, la dopamine et l'histamine; elle est inhibée par les agonistes α -adrénergiques, les prostaglandines et l'hypomagnésémie.

Dans le sang, la PTH circule sans être liée à une protéine. Elle a une demi-vie plasmatique de 30 minutes et est surtout dégradée dans le foie par protéolyse.

Actions de la PTH

Action générale

La PTH augmente la calcémie très rapidement, avec une chute concomitante de la phosphatémie. L'excrétion urinaire de calcium chute au début, mais augmente quand la calcémie augmente. La stimulation de la résorption osseuse par la PTH se reflète dans l'augmentation de l'hydroxyproline urinaire.

Action sur l'os

La PTH stimule l'ostéolyse et l'action de résorption osseuse des ostéoclastes dont la prolifération augmente. Ceux-ci n'ayant pas de récepteurs pour la PTH, il est vraisemblable que l'action de l'hormone s'exerce par l'intermédiaire d'une action paracrine venant des ostéoblastes. D'ailleurs, la PTH a aussi une action anabolisante sur l'os et les ostéoblastes qui prolifèrent aussi.

Action sur le rein

La PTH augmente la réabsorption du calcium par le tubule distal et, de manière encore plus déterminante, inhibe la réabsorption du phosphate par le tubule proximal. Cette élimination accrue de phosphate empêche la précipitation du complexe calcium/phosphate dans certains tissus qui se produirait normalement en raison de la réabsorption de la masse osseuse.

En parallèle, la PTH inhibe la réabsorption de sodium et de bicarbonate par le tubule proximal, et stimule la réabsorption de magnésium. Enfin, la PTH augmente la synthèse rénale de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$, cette dernière augmentant à son tour la réabsorption de calcium par l'intestin.

Au niveau cellulaire

Dans tous ses tissus cibles, la PTH se lie à un récepteur membranaire, et par l'intermédiaire de Gs, stimule l'adénylyl cyclase. L'augmentation de l'AMP cyclique peut expliquer tous les effets de la PTH, sans doute par l'intermédiaire d'une protéine kinase.

Il faut noter qu'une grande partie de l'AMP cyclique éliminé dans les urines provient de la stimulation par la PTH de l'adénylyl cyclase rénale. Il n'est pas impossible que la PTH agisse également par l'intermédiaire des phosphatidyl-inositols. Une mutation activatrice de ce récepteur est à l'origine de la chondrodysplasie métaphysaire de Jansen (avec hypercalcémie).

Calcitonine

Introduction

La *calcitonine* est sécrétée par les cellules C, parafolliculaires, de la glande thyroïde. Ces cellules ont pour origine embryologique la crête neurale. Chez les poissons, elles forment la glande ultimobranchiale à partir de la 6^e poche branchiale, et la calcitonine joue chez eux un rôle extrêmement important pour maintenir une calcémie normale dans un milieu environnant riche en calcium. Les poissons ne possèdent d'ailleurs pas de PTH: celle-ci n'est apparue que chez les animaux terrestres. Chez l'homme, les cellules C sont concentrées dans la partie médiane des lobes thyroïdiens où elles représentent 0,1% des cellules épithéliales.

Synthèse et sécrétion

La calcitonine est un polypeptide de 32 acides aminés de 3,4 kDa. Elle est synthétisée à partir d'une préprohormone de 17 kDa. Les calcitonines de poisson sont actives chez l'homme, celles du saumon ayant même 10 fois plus d'affinité pour le récepteur humain que notre hormone naturelle. La calcitonine circule dans le sang, non liée à une protéine. Sa demi-vie est d'une heure, et elle est essentiellement dégradée par le rein.

Contrôle de la sécrétion

L'agent principal de la sécrétion de calcitonine est l'hypercalcémie: une petite élévation de 0,25 mmole/l suffit à élever la calcitoninémie de 2 à 10 fois. Cet effet passe par une augmentation de l'adénylyl cyclase.

L'alimentation entraîne aussi une augmentation de la calcitoninémie, sans résulter d'une hypercalcémie, mais stimulée par la sécrétion de gastrine.

Action de la calcitonine

Action au niveau de l'organisme

L'effet majeur de la calcitonine est d'une part une hypocalcémie, qui est d'autant plus importante que le sujet est jeune, et d'autre part une hypophosphatémie. Elle se comporte donc comme un antagoniste de la PTH pour la calcémie, et est synergique pour la phosphatémie.

Action cellulaire

La calcitonine inhibe la résorption osseuse liée à l'activité des ostéoclastes. Au niveau du rein, elle augmente l'excrétion de sodium, de chlore, de calcium et de phosphate. Ses effets se font par l'intermédiaire de récepteurs membranaires à sept traversées membranaires: il en existe plusieurs isoformes qui activent l'adénylyl cyclase ou la PKC.

Dans des cellules rénales en culture, il a été montré que la calcitonine agissait via une protéine G_s pendant la phase G2, et via une protéine G_i pendant la phase S. L'effet natriurétique rénal pourrait s'expliquer de plus par une inhibition de la Na^+/K^+ ATPase et de l'échangeur Na^+/H^+ .

Importance physiologique

Elle est discutée. L'ablation totale de la thyroïde, et donc des cellules C, n'entraîne aucune hypercalcémie. Un excès chronique de calcitonine, provenant par exemple d'une sécrétion tumorale, n'entraîne pas d'hypocalcémie. Malgré tout, elle pourrait jouer un rôle dans le remodelage osseux. Elle est utilisée en thérapeutique en cas d'hypercalcémie.

CGRP

Le gène de la calcitonine peut, dans certains tissus (dont essentiellement les systèmes nerveux central et périphérique) donner un transcrit qui sera épissé différemment et produira un peptide différent de la calcitonine. Il s'agit du *CGRP* (*calcitonin gene related peptide*), composé de 37 acides aminés, qui agit surtout comme vasodilatateur. À noter que l'*amyline*, sécrétée par les cellules B du pancréas et qui inhibe la captation du glucose, provient d'un gène très proche de celui de la calcitonine.

Vitamine D

La *vitamine D* joue un rôle majeur sur le maintien de la calcémie en augmentant l'absorption intestinale du calcium.

Synthèse de la vitamine D

Bien que ne répondant pas aux critères classiques d'une hormone, l'action de cette vitamine justifie qu'on la range parmi les hormones stéroïdes. La synthèse de la vitamine D_3 s'opère à partir du 7-déhydrocholestérol dans les kératinocytes de l'épiderme sous l'effet de radiation UV de 290 à 315 nm. L'alimentation (poisson, foie) peut apporter de la vitamine D_3 . L'apport recommandé est de 10 $\mu g/j$; cet apport alimentaire est essentiel dans les contrées où l'ensoleillement est rare. Le pool global de vitamine D_3 est de 1 mg. L'excès est stocké dans le tissu adipeux et le foie.

Pour agir, la vitamine D doit être hydroxylée. Elle l'est en deux étapes: une 25 hydroxylation dans le foie, puis une hydroxylation dans les mitochondries du rein produisant la $1,25 (OH)_2 D_3$ ou alternativement de la $24,25 (OH)_2 D_3$ beaucoup moins active (Fig. 9.32). La conversion en $1,25 (OH)_2 D_3$ est stimulée lors d'un déficit en vitamine D, en situations de carences en calcium ou en phosphate, ou en cas d'augmentation de la PTH.

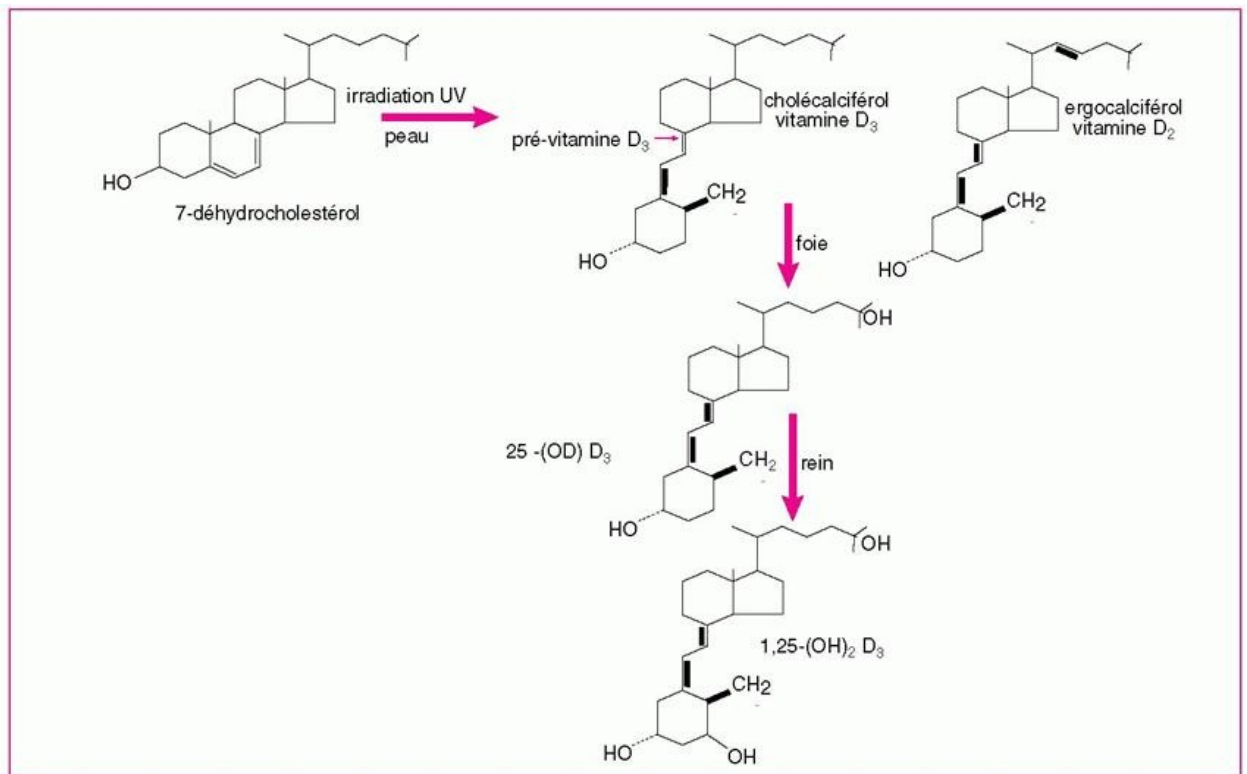


Figure 9.32 Biosynthèse de la vitamine D active.

Métabolisme

Dans le sang, les dérivés hydroxylés de la vitamine D₃ circulent liés à une α-globuline. La 1,25(OH)₂D₃ est présente à la concentration la plus basse de toutes les formes (0,03 mg/l) et sa demi-vie est la plus courte (6 h). Tous ces produits sont excrétés dans la bile, suivant le cycle entérohépatique.

Action de la vitamine D

Action sur l'organisme

L'action principale de la vitamine D est de stimuler l'absorption du calcium par l'intestin, contre un gradient de concentration. Cette action est liée à l'augmentation de synthèse d'une série de protéines liant le calcium, les *calbindines* de structures analogues à celle de la calmoduline. Au niveau de l'os, la vitamine D entraîne une résorption osseuse. Mais les ostéoclastes n'ayant pas de récepteurs pour la vitamine D, cette action ostéoclastique implique sans doute une sécrétion paracrine utilisant les ostéoblastes comme intermédiaires. En contrepartie, la minéralisation normale de l'os dépend aussi étroitement de la présence de vitamine D.

Un rôle nouveau de la vitamine D₃ se fait jour en immunologie: les macrophages, monocytes et lymphocytes peuvent effectuer la 1-hydroxylation, et la prolifération des lymphocytes B et T est diminuée par la 1,25(OH)₂D₃.

Au niveau cellulaire

Comme tous les stéroïdes, la vitamine D₃ se lie à un récepteur nucléaire et

interagit avec une séquence spécifique du génome pour moduler la transcription de gènes spécifiques, en particulier ceux codant pour les calbindines.

Le calcium a deux fonctions dans l'organisme: c'est un élément essentiel du squelette osseux et c'est aussi un messager essentiel du fonctionnement cellulaire. La calcémie est réglée (2,2-2,6 mmol/l). Le métabolisme osseux fait intervenir les ostéoblastes nécessaires à la synthèse osseuse et les ostéoclastes nécessaires à la résorption. Ces cellules subissent de multiples influences hormonales. L'hormone parathyroïdienne (PTH) est polypeptidique; sa sécrétion dépend d'un récepteur membranaire sensible au calcium. La diminution de la calcémie augmente la PTH qui, en favorisant la résorption osseuse, fait revenir la calcémie à la normale. La PTH réduit la réabsorption rénale des phosphates et agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire lié à une protéine Gs. Le second messager est l'AMPc. La calcitonine est une hormone polypeptidique hypocalcémisante qui a les effets inverses de la PTH sur l'os et le rein. Elle a moins d'importance physiologique que la PTH. La vitamine D₃ est une forme d'hormone stéroïde dont l'action essentielle est de favoriser l'absorption du calcium par l'intestin et la minéralisation de l'os. Le récepteur de cette hormone est nucléaire.

Retour au début

Lectures conseillées

Aitken RJ, Buckingham DW, Irvine S. The extragenomic action of progesterone on human spermatozoa: evidence for a ubiquitous response that is rapidly down-regulated. *Endocrinology* 1996; 137:3999-4009.

Barabaux S, Vilain E, McElreavey K, et al. Le point sur le déterminisme du sexe chez les mammifères. *Médecine/Sciences* 1995; 11:529-36.

Barouki R. Expression des gènes au cours de la spermatogenèse. *Médecine/Sciences* 1992; 8:532-40.

Berne RM, Levy MN. *Physiology* (4th ed), Mosby-Year Book, 1998.

Bouvier M. Récepteurs constitutivement actifs et agonisme inverse. *Médecine/Sciences* 1994;10:1011-1012.

Brown T.R. Androgen receptor dysfunction in human androgen insensitivity. *TEM* 1995; 6:170-174.

Burg van der B, Liden J, Okret S, Delaunay F, Wissink S, Saag van der PT et al. Nuclear factor κ B repression in antiinflammation and immunosuppression by glucocorticoids. *TEM* 1997; 8:152-7.

Burger HG, Robertson DM. Editorial: Inhibin in the male-progress at last. *Endocrinology* 1997;138:1361-2.

Büscher R, Herrmann V, Insel PA. Human adrenoceptor polymorphisms: evolving recognition of clinical importance. *TIPS* 1999;20:94-9.

Cheatham B, Kahn C.R. Insulin action and the insulin signaling network. *Endocrine Rev* 1995;16:117-141.

Chin WWW, Yen PM. Editorial: T3 or not T3-the slings and arrows of outrageous TR function. *Endocrinology* 1996; 137:387-9.

Cone RD. The central melanocortin system and energy homeostasis. *TEM* 1999;

10:211-6.

Conlon JM. Proglucagon-derived peptides: nomenclature, biosynthetic relationships and physiological roles. *Diabetologia* 1988;31:563-6.

Cooper GJS. Amylin compared with calcitonin gene-related peptide: structure, biology, and relevance to metabolic disease. *Endocrine Rev* 1994;15:163-189.

Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379: 458-460.

Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Thyroid* 1996;6:497-504.

Fehmann H-C, Habener JF. Insulinotropic glucagon-like peptide-1 (7-37)/(7-36) amide. A new incretin hormone. *TEM* 1992;3:158-63.

Fehmann HC, Goöke R, Goöke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocrine Rev* 1995; 16:390-403.

Flier JS, Hollenberg AN. ADD-1 provides major new insight into the mechanism of insulin action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14191-2.

Fujiwara H, Tatsumai K, Miki K, Harada T et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter. *Nature Genet* 1997;16:124-5.

Funder JW. Mineralocorticoids, glucocorticoids, receptors and response elements. *Science* 1993;259:1132-3

Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J* 1993;295:329-41.

Hanoune J. L'endocrinologie combinatoire. *Médecine/Sciences* 1993;12:1331-1333.

Helmer EB, Raaka BM, Samuels HH. Hormone-dependent and independent transcriptional activation by thyroid hormone receptors are mediated by different mechanisms. *Endocrinology* 1996;137:390-9.

Heufelder AE, Hofbauer LC. How iodide gets access to thyrocytes: molecular details on the thyroid iodide transporter. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:34-6.

Horne WC, Shyu J-F, Chakraborty M, et al. Signal transduction by calcitonin multiple ligands, receptors, and signaling pathways. *TEM* 1994;5:395-401.

Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996;273:974-7.

Ihle JN, Kerr IM. Jaks and Stats in signaling by the cytokine receptor superfamily. *TIG* 1995;11:69-74.

Inui A. Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides-mediation of the actions of leptin. *TINS* 1999;22:62-7.

Ismail-Beigi F. Thyroid hormone regulation of Na,K-AT-Pase expression. *TEM* 1993;4:152-5.

Josso N, Rey R. La cellule de Sertoli, une cellule endocrine. *Médecine/Sciences* 1995;11:537-46.

Jouanet P, Serres C. Mouvement normal et pathologique du spermatozoïde humain. *Médecine/Sciences* 1995;11:555-62.

Jüppner H. Jansen's metaphyseal chondrodysplasia: a disorder due to a PTH/PTHrP receptor gene mutation. *TEM* 1996;7:157-62.

Knoers N. Molecular characterization of nephrogenic diabetes insipidus. *TEM* 1994;5:422-428.

Krude H, Grüters A. Implications of proopiomelanocortin (POMC) mutations in

humans: the POMC deficiency syndrome. *TEM* 2000;11:15-22.

Laredo J, Hamilton BP, Hamlyn JM. Secretion of endogenous ouabain from bovine adrenocortical cells: role of the zona glomerulosa and zona fasciculata. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212:487-493.

Lawrence CB, Turnbull AV, Rothwell NH. Hypothalamic control of feeding. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9:778-83.

Lebrun JJ, Kelly PA. Les mécanismes de la transduction du signal par le récepteur de la prolactine. *Médecine/Sciences* 1994;10:1018-1020.

Lienhard GE. Life without the IRS. *Nature*. 1994;372:128-9.

Martin TJ, Udagawa N. Hormonal regulation of osteoclast function. *TEM* 1998;9:6-12.

Mueckler M, Holman G. Homeostasis without a GLUT. *Nature*;377:100-151.

Pecker F. Glucagon et miniglucagon. *Médecine/Sciences* 1991;7:911-7.

Pescovitz OH, Srivastava CH, Breyer PR et al. Paracrine control of spermatogenesis. *TEM* 1994;5:126-31.

Quon MJ, Butte AJ, Taylor SI. Insulin signal transduction pathways. *TEM* 1994;5:369-76.

Revelli A, Massobrio M, Tesarik J. Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissues. *Endocr Rev* 1998;19:3-17.

Richards JS. Hormonal control of gene expression in the ovary. *Endocrine Rev* 1994;15:725-742.

Roupas P, Herington AC. Postreceptor signaling mechanisms for growth hormone. *TEM* 1994;5:154-157.

Saez JM, Lejeune H, Avallet O, et al. Le contrôle des fonctions différenciées des cellules de Leydig. *Médecine/Sciences* 1995; 11:547-53.

Samson WK. Natriuretic peptides. A family of hormones. *TEM* 1992;3:86-89.

Schell DA, Vari RC, Samson WK. Adrenomedullin: a newly discovered hormone controlling fluid and electrolyte homeostasis. *TEM* 1996;7:7-13.

Seibert K Masferrer JL. Role of inducible cyclooxygenase (COX-2) in inflammation. *Receptor* 1994;4:17-23.

Trude H, Grütters A. Implications of proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: The POMC deficiency syndrome. *TEM* 2000; 11:15-22.

Tsai MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptors superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994;63:451-86.

Werner MH, Huth JR, Gronenborn AM, Clore GM. Molecular determinants of mammalian sex. *TIBS* 1996;21:302-8.

Wrutniak C, Cabello G. La voie d'action mitochondriale directe de la tri-iodothyronine: mythe ou réalité? *Med Sci* 1996;12:475-84.

Young LJ, Wang Z, Insel TR. Neuroendocrine bases of monogamy. *TINS* 1998;21:71-5.

Zelinski-Wooten MB, Stouffer RL. Steroid receptors and actions in the primate follicle. *TEM* 1996;7:177-83.

Questions

NA

Pour chaque question, sélectionner une seule réponse.

1. Quel peptide est synthétisé par les neurones neurosécrétoires?

- [A] adrénaline
- [B] noradrénaline
- [C] somatomédine
- [D] somatostatine
- [E] hormone de croissance

Afficher la réponse

1: B

2. Quand survient la deuxième division méiotique du follicule ovarien?

- [A] à la puberté
- [B] juste avant l'ovulation
- [C] pendant la phase folliculaire du cycle menstruel
- [D] juste après la conception
- [E] pendant le développement fœtal

Afficher la réponse

2: B

3. Une diminution de la sécrétion de cortisol conduit à:

- [A] une augmentation de la synthèse de glycogène hépatique
- [B] une diminution de la sécrétion d'ACTH
- [C] une diminution de la synthèse d'adrénaline par la médullosurrénale
- [D] une augmentation de la glycémie
- [E] une augmentation de la synthèse hépatique de protéine

Afficher la réponse

3: C

4. La synthèse de glycogène hépatique sous l'effet du cortisol se fait à partir de quel précurseur d'origine musculaire?

- [A] le glucose
- [B] l'acétyl coenzyme A
- [C] le glycérol
- [D] l'alanine
- [E] la lipocortine

Afficher la réponse

4: D

5. La sécrétion de progestérone pendant les 2^e et 3^e trimestre de la grossesse reflète l'état fonctionnel

[A] du placenta

[B] du corps jaune

[C] du foie fœtal

[D] de la surrénale fœtale

[E] de l'ovaire maternel

Afficher la réponse

5: A

6. La iodothyronine la plus active sécrétée par le follicule thyroïdien est:

[A] la triiodothyronine (T_3)

[B] la tétraiodothyronine (T_4)

[C] la triiodothyronine (rT_3)

[D] la thyroglobuline

[E] l'acide triiodothyroacétique

Afficher la réponse

6: A

7. Le site essentiel de la formation du 1,25 dihydrocholécalférol à partir de son précurseur est:

[A] l'os

[B] le foie

[C] la peau

[D] le rein

[E] le sang

Afficher la réponse

7: C

8. Une femme de 24 ans a des cycles menstruels réguliers de 21 à 23 jours. L'ovulation se produit entre les jours:

- [A] 7 et 9
- [B] 10 et 12
- [C] 13 et 15
- [D] 16 et 18
- [E] 19 et 21

Afficher la réponse

8: B

9. Toutes les propositions suivantes concernant la testostérone sont vraies, *sauf*:

- [A] elle est produite par le testicule fœtal
- [B] elle inhibe la sécrétion de LH par la glande pituitaire
- [C] c'est un précurseur de l'œstradiol
- [D] elle est inactivée par conversion en dihydrotestostérone
- [E] elle accélère l'ossification des cartilages de conjugaison des os longs

Afficher la réponse

9: D

10. Le cortisol augmente les processus suivants, *sauf*:

- [A] lipogenèse hépatique
- [B] gluconéogenèse hépatique
- [C] protéolyse musculaire
- [D] anabolisme protéique hépatique
- [E] glycogénèse hépatique

Afficher la réponse

10: D

11. L'administration de doses élevées de glucocorticoïdes entraîne tous les effets suivants dans le foie, *sauf*:

- [A] gluconéogenèse
- [B] glycogénolyse
- [C] glycogénogenèse
- [D] production de glucose
- [E] synthèse protéique

Afficher la réponse

11: E

12. La peroxydase thyroïdienne est nécessaire pour toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes, *sauf*:

- [A] le transport transmembranaire de l'iode
- [B] son oxydation
- [C] son incorporation dans la thyroglobuline
- [D] le couplage des iodotyrosines
- [E] la synthèse des iodothyronines

Afficher la réponse

12: A

13. L'ocytocyne entraîne les effets suivant, *sauf*:

- [A] la contraction du myomètre
- [B] la lactogenèse
- [C] l'éjection du lait
- [D] la contraction des cellules myoépithéliales

Afficher la réponse

13: B

14. L'activation du système nerveux sympathique entraîne toutes les réponses suivantes, *sauf*:

- [A] l'inhibition du péristaltisme
- [B] la contraction pupillaire
- [C] la sécrétion de rénine
- [D] la sécrétion d'insuline
- [E] la vasodilatation des muscles squelettiques

Afficher la réponse

14: B

15. Pendant la grossesse, la progestérone a toutes les fonctions suivantes, *sauf*:

- [A] la stimulation de la contraction utérine
- [B] la différenciation et la croissance des canaux de la glande mammaire

- [C] l'inhibition de la sécrétion rénale du sodium
- [D] la formation du cortisol par la glande surrénale du fœtus
- [E] la formation de l'aldostérone par la glande surrénale du fœtus

Afficher la réponse

15: A

16. Les hormones suivantes sont des neuropeptides, *sauf*:

- [A] la vasopressine
- [B] la β -endorphine
- [C] la somatomédine
- [D] l'ocytocine
- [E] la TRH

Afficher la réponse

16: C

17. La β -endorphine a les caractéristiques suivantes, *sauf*:

- [A] elle agit sur les récepteurs qui reconnaissent la morphine
- [B] elle est synthétisée par la glande pituitaire
- [C] elle provient de l'ACTH par protéolyse
- [D] elle provient de la proopiomélanocortine par protéolyse

Afficher la réponse

17: C

18. Toutes les hormones suivantes peuvent entraîner un bilan azoté négatif, *sauf*:

- [A] le glucagon
- [B] les hormones thyroïdiennes
- [C] le cortisol
- [D] la GH

Afficher la réponse

18: D

19. L'adrénaline entraîne une hyperglycémie car elle a les effets suivants, *sauf*:

- [A] elle stimule la sécrétion de glucagon

[B] elle stimule la sécrétion d'ACTH

[C] elle stimule la glycogénolyse hépatique et musculaire

[D] elle inhibe la sécrétion d'insuline

[E] elle inhibe la sécrétion de cortisol

Afficher la réponse

19: E

Réponses

NA

1: B

2: B

3: C

4: D

5: A

6: A

7: C

8: B

9: D

10: D

11: E

12: A

13: B

14: B

15: A

16: C

17: C

18: D

19: E

Chapitre 10 Immunologie

Philippe Devillier

Richard Le Naour

INTRODUCTION

L'immunologie a pour champ d'étude les mécanismes de défenses qui concourent au maintien de l'intégrité de l'organisme. Ces mécanismes ont pour rôle majeur la défense contre les agents infectieux pathogènes: bactéries, virus et parasites. Ils interviennent aussi dans l'élimination des substances étrangères (toxines bactériennes, venins, etc.) et contre des agressions endogènes telles que l'apparition et la multiplication de cellules cancéreuses. Ces mécanismes de défense sont nombreux, diversifiés, complexes et très souvent interdépendants. Ils empêchent la pénétration des agents agresseurs et, en cas de pénétration de l'organisme, sont capables de les détruire. Ils doivent épargner les tissus sains.

Ces mécanismes sont classiquement divisés en deux catégories: ceux qui sont non spécifiques, intervenant quelle que soit la nature de l'agression et ceux qui sont spécifiques, capables de reconnaître et d'interagir avec des structures déterminées propres à l'agent étranger, appelées antigènes, et de conserver la trace mnémonique de l'agression (mémoire immunitaire). À la différence des mécanismes non spécifiques, le développement des réponses immunitaires spécifiques nécessite la coopération et l'activation de nombreux types cellulaires différents et par conséquent, sont relativement lentes à s'établir (quelques jours) lors d'un premier contact avec l'agent agresseur. Par contre, après le développement de ces réponses, la mémoire immunitaire permet d'assurer le maintien des produits des réponses spécifiques et donc de conférer une protection spécifique de longue durée. Cette mémoire immunitaire est mise en jeu en particulier lors des vaccinations.

Deux types de mécanismes de défense concourent au maintien de l'intégrité de l'organisme: les mécanismes non spécifiques d'intervention rapide et les mécanismes spécifiques, très efficaces mais relativement lents à s'établir.

[Retour au début](#)

MÉCANISMES DE DÉFENSE NON SPÉCIFIQUES

Les mécanismes non spécifiques jouent un rôle essentiel dans la défense contre les micro-organismes pathogènes de notre environnement. Outre les barrières naturelles à la pénétration de ces micro-organismes, l'organisme dispose de systèmes de défense non spécifiques dont la caractéristique principale est d'être très rapidement inductibles qu'ils soient humoraux (systèmes du complément, des kinines, etc.) ou cellulaires (cellules phagocytaires).

Les systèmes de défense non spécifiques sont constitués par les barrières anatomiques et des systèmes de défense humoraux et cellulaires qui sont rapidement activables.

Barrières naturelles

La première ligne de défense est constituée par les barrières naturelles qui séparent le milieu intérieur de l'organisme du milieu extérieur. Ces épithéliums cutanés et muqueux constituent une protection efficace contre la pénétration des micro-organismes.

Ces barrières agissent par leurs actions physiques, chimiques et biologiques. Les premières associent l'absence de solution de continuité des épithéliums cutanés ou muqueux, la production de mucus qui, en engluant les microorganismes, forme une barrière physique qui les maintient à distance et facilite leur glissement à la surface des muqueuses, la desquamation permanente des cellules conduisant à l'élimination des bactéries ou des virus fixés à leur surface; ce sont également les mouvements propres d'abord des organes (péristaltisme intestinal entraînant la masse bactérienne du tube digestif), puis des structures cellulaires (mouvements ciliaires des cellules bronchiques repoussant les bactéries engluées dans le mucus), et enfin des liquides baignant les organes considérés (larmes).

Les actions chimiques comprennent la production de métabolites capables de diminuer ou d'empêcher la multiplication bactérienne ou virale: défensines (peptides à activité bactéricide ou viricide sécrétés par les cellules épithéliales), lysozyme, pH acide de l'estomac, action enzymatique des sucs pancréatiques, acides gras de la peau, etc. Elles peuvent aussi agir en modifiant certains glycoconjugués de surface des cellules épithéliales qui servent de récepteurs pour des pathogènes (virus de la grippe), limitant ainsi la fixation de ces pathogènes à l'épithélium respiratoire.

Enfin, les actions biologiques font intervenir des mécanismes mal connus et sont liées à la présence d'une flore bactérienne commensale ou saprophyte tapissant ces épithéliums cutanés et muqueux. Très importantes sur le plan quantitatif, ces flores semblent agir soit par compétition nutritive (interférence), soit par compétition pour les mêmes récepteurs cellulaires sur les cellules de l'hôte (tropisme), soit par la production de bactéricines.

Le but final de ces trois types d'action est de limiter la quantité ou la dominance d'un type particulier de bactéries et d'interdire ainsi l'accès de ces niches écologiques aux germes pathogènes.

Les barrières cutanéomuqueuses, mécaniques et biologiques préviennent dans une grande majorité de cas l'accès d'un nombre important de micro-organismes aux tissus sous-épithéliaux et aux systèmes lymphatiques et sanguins.

Les barrières cutanéomuqueuses ont des propriétés physiques, chimiques et biologiques qui protègent efficacement l'organisme de la pénétration des microorganismes.

Malgré l'efficacité de ces dispositifs, un certain nombre de micro-organismes sont capables de provoquer une maladie infectieuse. En ce qui concerne la barrière cutanée, aucune bactérie ne peut franchir la peau normale. Par contre, un certain nombre de parasites sont capables de franchir activement les barrières cutanées ou muqueuses. La grande majorité des infections à point

de départ cutané surviennent à la faveur d'une rupture de l'épithélium cutané: plaie (tétanos), morsure (rage), piquûre (aiguille souillée: hépatite B; piquûre de moustique: paludisme, etc.), brûlure, etc. En fait, la plupart des infections, notamment virales, débutent par l'effraction d'une muqueuse. La barrière muqueuse est en effet beaucoup plus fragile (une seule assise cellulaire) que la peau qui comporte plusieurs couches de cellules kératinisées. Toute modification de la rhéologie des sécrétions ou de l'efficacité du transport mucociliaire, en particulier au niveau bronchique, seront des facteurs favorisant la stase des sécrétions, la prolifération bactérienne locale et la survenue d'une infection.

Les infections ont, le plus souvent, une origine muqueuse.

Réaction inflammatoire aiguë

Cette réaction inflammatoire, non spécifique, est inductible. Elle se met en place dès qu'un micro-organisme ou ses produits ont franchi les barrières précédentes. Elle est déclenchée par des médiateurs générés par l'activation en cascade de plusieurs systèmes plasmatiques intriqués: systèmes du complément, de la coagulation et des kinines. Les médiateurs de l'inflammation générés lors de cette phase initiale d'activation provoquent une vasodilatation (phase vasculaire) qui favorise l'afflux de cellules circulantes (phase cellulaire). Ce recrutement local de cellules concerne principalement des cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes) dont l'activation permet le déclenchement de la phagocytose, étape ultime permettant la destruction définitive des micro-organismes, leur digestion, l'induction de la réponse immunitaire spécifique et la réparation tissulaire.

La phagocytose est un mécanisme important des défenses non spécifiques.

Ainsi, l'événement initiateur de la réaction inflammatoire aiguë est l'activation en cascade des systèmes du complément, de la coagulation et des kinines. L'activation du système du complément joue un rôle essentiel à ce niveau de la lutte antimicrobienne. Le complément est un système complexe de protéines sériques, appelées composants du complément et numérotées de C1 à C9. L'activation du complément va générer, par des réactions enzymatiques en cascade, des fragments biologiquement actifs de ses composants qui vont intervenir dans la défense de l'organisme. L'activation du complément peut être déclenchée de deux façons: la voie classique et la voie alterne (Fig. 10.1). La voie classique nécessite la présence des anticorps produits par la réponse immunitaire spécifique; elle sera abordée dans la partie correspondante. Par contre, la voie alterne peut être induite directement par certains micro-organismes, par des substances libérées par les bactéries (endotoxines) ou par la membrane des cellules infectées par un virus.

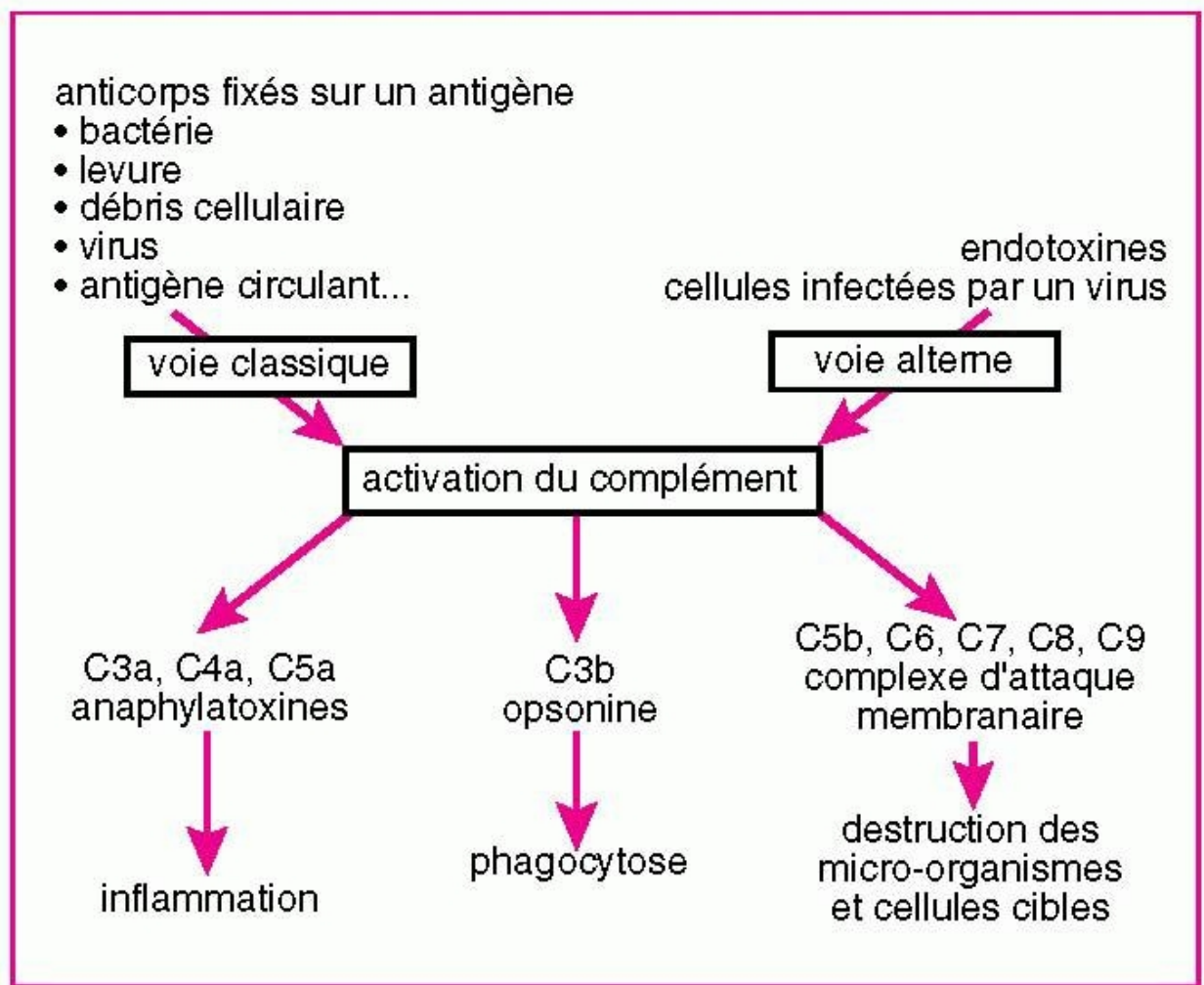


Figure 10.1 Voies d'activation et fonctions du système du complément.

Certaines infections virales induisent une diminution de l'acide sialique du feuillet externe de la membrane en provoquant l'activation du complément par la voie alterne.

Il existe deux voies d'activation du système du complément: la voie classique et la voie alterne.

Parmi les facteurs du complément qui sont activés par la voie alterne, les anaphylatoxines (C3a, C4a, C5a) participent à l'induction de la réaction inflammatoire en provoquant une augmentation de la perméabilité vasculaire et l'activation des cellules qui comportent des récepteurs pour ces composants activés du complément: monocytes, polynucléaires neutrophiles, plaquettes et mastocytes. L'augmentation de la perméabilité vasculaire permet le passage dans le secteur extravasculaire des composants du complément, des facteurs de la coagulation et des kinines mais également d'autres substances ayant des propriétés antibactériennes (fibronectine, lactoferrine, transferrine, etc.).

L'activation cellulaire locale par les anaphylatoxines induit la libération par les cellules précédentes de nombreux médiateurs qui prennent ainsi le relais des médiateurs plasmatiques pour amplifier la réaction inflammatoire initiale. En outre, l'activation du complément à la surface des bactéries ou des cellules

infectées par un virus peut aboutir à leur destruction par formation d'un complexe multimoléculaire, le complexe d'attaque membranaire, formé par l'assemblage des composants C5b, C6, C7, C8 et C9. Ce complexe d'attaque membranaire crée des pores dans la membrane des bactéries ou des cellules infectées pouvant aboutir à la lyse en désorganisant les échanges ioniques transmembranaires.

L'activation du complément par la voie classique ou la voie alterne peut aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire.

L'autre système plasmatique jouant un rôle important dans le déclenchement de la réaction inflammatoire est celui des kinines. L'activation de ce système conduit, par protéolyse de précurseurs inactifs (les kininogènes), à la formation de la bradykinine. La bradykinine est un puissant vasodilatateur qui agit en induisant la production de facteurs relaxants par les cellules endothéliales, en particulier le monoxyde d'azote (NO).

La vasodilatation, qui se traduit au niveau de la peau par l'apparition d'un érythème, est un élément important de toute réaction inflammatoire. Elle permet une diminution du flux sanguin propice à l'adhésion des polynucléaires et des monocytes à l'endothélium (margination), puis à leur passage dans le secteur extravasculaire (diapédèse). Ces deux étapes sont indispensables à leur migration vers le foyer infectieux. Cette migration tissulaire orientée est provoquée par la libération de facteurs chimiotactiques soit d'origine microbienne (tripeptide formylé fMLP), soit d'origine endogène produits par l'hôte. Parmi les facteurs chimiotactiques d'origine endogène, on retrouve les anaphylatoxines et certains médiateurs cellulaires de l'inflammation.

La margination et la diapédèse permettent le recrutement des polynucléaires et monocytes au niveau du foyer inflammatoire.

Les médiateurs inflammatoires d'origine cellulaire sont très nombreux (Tab. 10.1). Schématiquement, on distingue les médiateurs préformés qui sont stockés dans les granules cytoplasmiques et les médiateurs néoformés synthétisés lors de l'activation cellulaire.

1 - Origine humorale

- Polypeptides
 - système du complément (C3a, C3b, C4a, C5a, etc.)
 - système des kinines (bradykinine, etc.)
 - système de la coagulation

2 - Origine cellulaire

2.1 Médiateurs préformés

- Amines

- histamine, sérotonine
- Polypeptides
 - chémokines (PF4, NAP-2, etc.)

2.2 Médiateurs néoformés

- Phospholipides
 - dérivés de l'acide arachidonique
 - + prostanoides (prostaglandines, thromboxane A₂)
 - + leucotriènes, lipoxines, 15-HETE
 - paf-acéther
- Polypeptides (cytokines)
 - interleukines (IL-1 → IL-18)
 - interférons (IFN-α → IFN-γ)
 - chemokines (MCP-1, MIP-1α, RANTES, GRO-α, -β, -γ...)
 - facteurs de nécrose des tumeurs (TNF-α, TNF-β)
 - *transforming growth factors* (TGF-α, TGF-β, etc.)
 - *colony stimulating factors* (G-CSF, érythropoïétine, etc.)
- Monoxyde d'azote (NO)
- Dérivés de l'oxygène (O₂⁻, ¹O₂, H₂O₂, etc.)

3 - Origine nerveuse

- Polypeptides (neuropeptides)
 - neurokinines (substance P, neurokinine A, etc.)
 - CGRP
 - Monoxyde d'azote (NO)
-

Les médiateurs cellulaires de l'inflammation sont préformés ou néoformés.

Les principaux médiateurs préformés sont l'histamine (polynucléaires basophiles et mastocytes), la sérotonine et des chémokines (plaquettes). L'histamine est

une amine vasoactive qui majore la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Les chémokines (facteur 4 plaquettaire (PF4), β -thromboglobuline, NAP-2) contribuent à l'activation et à l'accumulation locale des polynucléaires neutrophiles.

La réaction inflammatoire est surtout amplifiée par les médiateurs néoformés dont la synthèse, déclenchée lors de l'activation cellulaire, conduit à leur libération avec un certain retard (quelques minutes) par rapport à la libération quasi immédiate des médiateurs préformés.

Les médiateurs néoformés sont très nombreux et jouent un rôle inflammatoire prépondérant.

Le premier groupe de médiateurs néoformés est synthétisé à partir des phospholipides de la membrane cellulaire (Fig. 10.2). Une enzyme clef de cette synthèse est la phospholipase A_2 membranaire; elle intervient dans la formation des précurseurs de ces médiateurs dont le plus connu est l'acide arachidonique. Les prostanoïdes, qui comprennent les prostaglandines et le thromboxane A_2 , dérivent de l'acide arachidonique par la voie des cyclo-oxygénases (COX). Ces prostanoïdes sont synthétisés dans les cellules de l'inflammation par une isoforme inductible de COX, la COX-2, dont l'expression est nettement augmentée lors d'un processus inflammatoire.

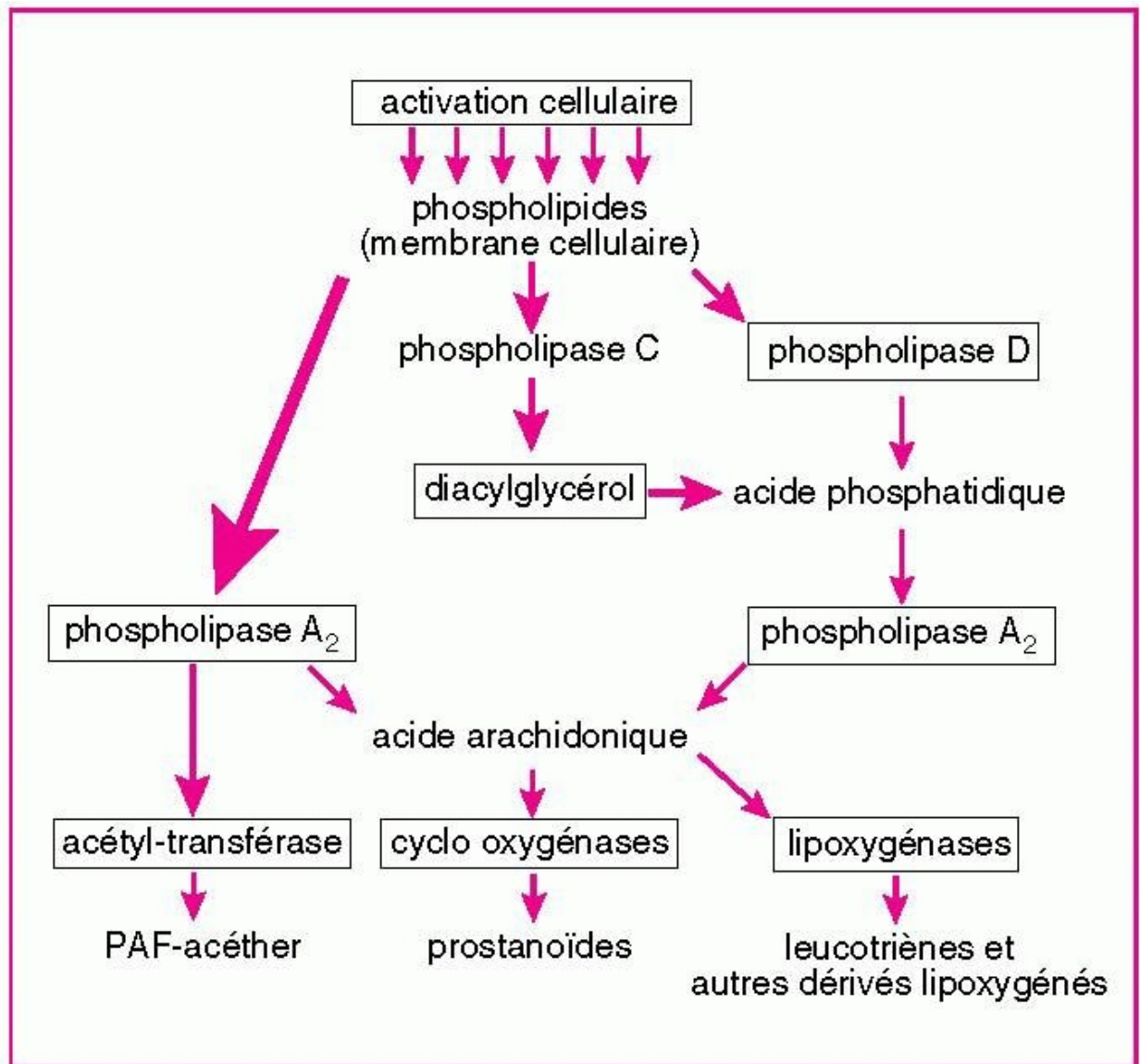


Figure 10.2 Schéma des voies initiales de synthèse des médiateurs phospholipidiques.

Par contre, dans certaines cellules, la synthèse de ces médiateurs est nécessaire à leurs fonctions physiologiques; c'est le cas pour les plaquettes qui synthétisent du thromboxane A_2 , cofacteur de l'agrégation plaquettaire grâce à une isoforme constitutive de COX, la COX-1.

Les leucotriènes, les lipoxines et le 15-HETE dérivent aussi de l'acide arachidonique membranaire mais par l'intermédiaire d'autres enzymes, les lipoxygénases. Parmi les médiateurs lipoxygénés, les leucotriènes B_4 et cystéinés (C_4 , D_4 et E_4) sont des puissants activateurs des polynucléaires neutrophiles, des polynucléaires éosinophiles et des monocytes/macrophages. Le leucotriène B_4 est un des plus puissants agents chimiotactiques endogènes pour les neutrophiles et les leucotriènes cystéinés, de puissants agents chimiotactiques pour les éosinophiles. Le paf-acéther, identifié à l'origine par son activité agrégante plaquettaire (paf: *platelet activating factor*), est un autre médiateur phospholipidique de l'inflammation qui, contrairement aux prostanoïdes et aux

médiateurs lipoxygénés, ne dérive pas de l'acide arachidonique mais d'un autre phospholipide de membrane (un éther de phosphatidylcholine) par l'action en cascade de la phospholipase A₂ et d'une acétyltransférase. Le paf-acéther participe au recrutement local et à l'activation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Le deuxième groupe de médiateurs néoformés correspond à des médiateurs de l'inflammation de nature polypeptidique qui appartiennent à la grande famille des cytokines. Parmi ces cytokines inflammatoires, l'interleukine 1- β (IL-1 β) et le facteur α de nécrose des tumeurs (TNF- α) jouent un rôle majeur. L'IL-1 β et le TNF- α agissent en partie indirectement en provoquant la synthèse d'autres médiateurs dont l'interleukine-8 (IL-8) et le MCP-1. L'IL-8 et le MCP-1, qui appartiennent au groupe des chémokines, sont de puissants agents chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles (IL-8) et les monocytes (MCP-1); en conjonction avec l'IL-1 β et le TNF- α , l'IL-8 et le MCP-1 induisent l'expression de protéines d'adhésion (intégrines et sélectines) à la surface des cellules endothéliales, des polynucléaires et des monocytes; ces protéines d'adhésion sont en effet essentielles à la margination et à la diapédèse de ces deux derniers types cellulaires.

Il existe deux grandes familles de médiateurs néoformés (Tab. 10.1): les médiateurs dérivés des phospholipides de la membrane cellulaire et les médiateurs polypeptidiques (cytokines).

Ces mécanismes humoraux (plasmatiques) et cellulaires de l'inflammation sont complétés par des mécanismes nerveux. L'inflammation neurogène correspond à la libération par des terminaisons nerveuses du système nerveux autonome de neuropeptides, neurokinines (substance P et neurokinine A) et CGRP (*calcitonin gene related peptide*), et de NO. Ces médiateurs sont libérés par les terminaisons nerveuses stimulées par les médiateurs de l'inflammation (bradykinine, histamine, sérotonine, prostaglandines, leucotriène B₄, IL-1 β). Ils participent à la réaction inflammatoire en provoquant principalement une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire: ce phénomène ne s'opère pas seulement au niveau du site inflammatoire mais également à proximité (phénomène d'amplification) par un mécanisme d'activation des fibres nerveuses collatérales par conduction antidromique appelé «réflexe d'axone». Ces neuropeptides et le NO sont les médiateurs de la composante non adrénergique non cholinergique excitatrice (NANCe) du système nerveux autonome.

La grande majorité des médiateurs de l'inflammation sont, contrairement aux hormones, produits par plusieurs types cellulaires et ont une activité essentiellement locale (paracrine). Ils exercent des activités pléiotropiques et entraînent, par des phénomènes d'activation en cascade, la synthèse d'autres médiateurs qui peuvent agir en renforçant l'activation cellulaire initiale (activation redondante). La multiplicité des cellules, des médiateurs impliqués et de leurs actions rendent compte de la complexité des phénomènes inflammatoires.

La réaction inflammatoire aiguë permet l'accumulation et l'activation des

polynucléaires et des monocytes. Ces cellules vont agir par un phénomène essentiel à la défense de l'organisme: la phagocytose des micro-organismes. Ces deux types cellulaires, qui sont les principaux représentants de la famille des cellules phagocytaires, constituent l'un des composants majeurs des défenses non spécifiques; ils se retrouvent d'ailleurs tout au long de la phylogenèse des invertébrés et vertébrés.

La réaction inflammatoire aiguë permet le recrutement et l'activation des cellules phagocytaires qui vont agir par un mécanisme essentiel à la défense de l'organisme: la phagocytose.

Phagocytose

La phagocytose se produit lorsque les micro-organismes entrent en contact avec les membranes cellulaires des phagocytes. La première étape consiste en l'adhésion des micro-organismes à la membrane des phagocytes grâce à l'existence de lectines de surface. Ces lectines reconnaissent des structures glucidiques présentes sur des glycoprotéines ou des glycolipides des membranes externes notamment bactériennes: récepteurs de mannose-fucose, récepteurs de galactose et récepteurs de β -glucane. Les macrophages disposent également de récepteurs peu spécifiques capables de se lier à des structures très différentes telles que des endotoxines, des phospholipides ou des polysaccharides des membranes bactériennes: récepteurs «scavenger» de type I et II, récepteurs MARCO (*MACrophage Receptor of COLlagenous structure*).

La phagocytose correspond à l'englobement du microorganisme dans une vacuole endocellulaire ou phagosome (endosome). Cet englobement se produit par la formation de pseudopodes cytoplasmiques qui vont entourer progressivement le micro-organisme et qui, en se rejoignant, finissent par inclure le micro-organisme dans une vacuole cytoplasmique. La phagocytose des micro-organismes est nettement améliorée par la présence à leur surface d'anticorps fixés ou de composants activés du complément (en particulier le C3b) pour lesquels les cellules phagocytaires disposent de récepteurs. La facilitation de la phagocytose par l'intermédiaire des anticorps ou des composants du complément est appelée opsonisation. Les anticorps et les composants du complément qui possèdent cette propriété facilitatrice sont appelés opsonines.

L'opsonisation facilite la phagocytose.

L'un de ces récepteurs, le récepteur pour le fragment C3b, possède en outre des propriétés de lectine et peut reconnaître directement une structure β -glucane à la surface de certaines bactéries.

Ce phagosome (endosome) va migrer vers le centre de la cellule et fusionner avec les granules cytoplasmiques (lysosomes). Cette fusion correspond au déversement dans le phagosome des enzymes (endoprotéases: cathepsines; exopeptidases: carboxy- et aminopeptidases) et des peptides antimicrobiens (défensines et bacténécines) contenues dans les lysosomes qui vont permettre la lyse des micro-organismes et la digestion de leurs constituants. Cette fusion phagosome-lysosomes est accompagnée d'une activation brutale des

métabolismes de l'oxygène de la cellule phagocytaire appelée explosion oxydative qui entraîne la production massive de dérivés de l'oxygène ayant tous une activité bactéricide (anion superoxyde: O_2^- , singulet d'oxygène: $^1O_2$, anion hydroxyl: OH^- ; eau oxygénée: H_2O_2). Cette activité bactéricide peut-être indirecte comme pour l' H_2O_2 qui interagit avec une enzyme lysosomiale, la myéloperoxydase, pour altérer la membrane des parois bactériennes.

Les enzymes et peptides antimicrobiens contenus dans les lysosomes et l'explosion oxydative contribuent à la destruction du micro-organisme phagocyté.

On distingue deux grandes catégories de cellules phagocytaires: les phagocytes polynucléés et les phagocytes mononucléés (voir « Cellules présentatrices de l'antigène »). Les polynucléaires neutrophiles représentent la très grande majorité des phagocytes polynucléés et 50-60% des globules blancs circulants. Ils sont caractérisés par une très courte durée de vie (1 à 3 jours) et un taux de renouvellement très rapide à partir de cellules souches médullaires. La phagocytose des micro-organismes par les polynucléaires neutrophiles aboutit habituellement à leur destruction suivie par la libération (exocytose) des débris mais également la destruction des polynucléaires eux-mêmes (formation de pus). Les polynucléaires neutrophiles, par leur nombre et leur capacité bactéricide, jouent un rôle majeur dans l'élimination des agents pathogènes. Une diminution de leur nombre, en dessous de $500/mm^3$ de sang, entraîne un risque majeur d'infection bactérienne et fongique.

La réaction inflammatoire aiguë, principalement par sa composante phagocytaire, suffit dans l'immense majorité des cas à juguler l'infection. Certains micro-organismes, en particulier pathogènes, peuvent cependant contourner ce formidable arsenal anti-infectieux, soit en évitant l'ingestion par les phagocytes (bactéries pathogènes à multiplication extracellulaire), soit en résistant à la destruction et en provoquant la lyse des cellules phagocytaires. À l'opposé, d'autres bactéries pathogènes (bactéries à multiplication intracellulaire) ont développé des facteurs de résistance à la destruction dans les phagosomes et sont capables de se multiplier à l'intérieur des cellules phagocytaires en particulier mononucléées (monocytes et macrophages). Quant aux virus, ils pénètrent directement dans les cellules pour s'y multiplier. La phagocytose après opsonisation est un mécanisme de lutte contre les virus beaucoup moins efficace que contre les bactéries ou les levures.

C'est pour pallier ces phénomènes d'échappement aux mécanismes de défense non spécifiques que vont intervenir les mécanismes de défense spécifiques du système immunitaire classique.

Retour au début

MÉCANISMES DE DÉFENSE SPÉCIFIQUES

Il s'agit à nouveau d'un système complexe, qui intègre différents types cellulaires permettant la reconnaissance de l'agent étranger (antigène) puis l'induction, l'expression et la régulation des effecteurs spécifiques. Ces notions de reconnaissance et d'induction d'effecteurs spécifiques sont les éléments clefs du

fonctionnement des défenses spécifiques.

Deux types de cellules sont impliqués: les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes. Les lymphocytes peuvent être séparés du point de vue fonctionnel en lymphocytes T et lymphocytes B. La réponse immunitaire spécifique se développe au niveau de structures anatomiques spécialisées où sont présents les différents acteurs de cette réponse: les organes lymphoïdes. Deux types d'effecteurs spécifiques interviennent: les anticorps produits par les lymphocytes B lors de la réponse humorale et certains lymphocytes T à activité cytotoxique lors de la réponse cellulaire.

Cellules présentatrices de l'antigène (CPA)

Les cellules présentant les antigènes aux lymphocytes sont les phagocytes mononucléés de la lignée des monocytes/macrophages et des cellules non (peu) phagocytaires: cellules de Langerhans de l'épiderme, cellules interdigitées ganglionnaires et cellules dendritiques. L'ensemble de ces cellules constitue le système réticulo-histiocytaire. Une autre catégorie importante de CPA est représentée par les lymphocytes B.

Les macrophages sont les formes tissulaires différenciées des monocytes circulants. Au contact de l'environnement tissulaire où ils ont migré, les monocytes devenus macrophages acquièrent de nouvelles fonctions qui peuvent varier d'un tissu à l'autre. On distingue ainsi de nombreux types de macrophages spécialisés: macrophages alvéolaires (poumons), histiocytes (tissu conjonctif), cellules de Kupffer (foie), ostéoclastes (os), chondroclastes (cartilage), cellules mésangiales (glomérules rénaux) et microglie (système nerveux).

Les macrophages impliqués dans la présentation des antigènes constituent un autre type de macrophages spécialisés présents dans les organes lymphoïdes. Les cellules interdigitées des ganglions dérivent des cellules de Langerhans, des épithéliums cutanéomuqueux et des cellules dendritiques tissulaires. En effet, ces dernières cellules peuvent capter et apprêter l'antigène puis migrer des épithéliums de recouvrement par les vaisseaux lymphatiques sous la forme de cellules voilées pour former les cellules interdigitées dans le cortex ganglionnaire des ganglions de drainage.

Au niveau de ces organes lymphoïdes périphériques, les CPA effectuent une surveillance permanente du milieu extracellulaire non seulement en participant à la phagocytose des micro-organismes ou des débris bactériens ou cellulaires (macrophages de la rate et des ganglions), mais également en prélevant par pinocytose des échantillons du milieu extracellulaire (protéines solubles sécrétées ou libérées par les micro-organismes lors de leur multiplication ou de leur destruction). La pinocytose est une activité permanente constitutive de grande intensité puisque l'on estime qu'une cellule peut capter, par ce mécanisme, l'équivalent de son volume chaque jour et interioriser, par formation des pinosomes, l'équivalent de sa surface chaque heure. Les substances phagocytées ou pinocytées sont traitées (apprêtées) par les CPA afin d'en permettre l'analyse par les lymphocytes. Cette étape de présentation aux

lymphocytes est détaillée dans le paragraphe «Présentation de l'antigène et développement des réponses immunitaires spécifiques».

Les CPA captent les substances étrangères par phagocytose et pinocytose et les transforment pour les présenter aux lymphocytes.

Les macrophages situés à distance des organes lymphoïdes jouent un rôle important dans la lutte antimicrobienne (phagocytose, bactéricidie) mais ils n'interviennent pas dans le développement d'une réponse immunitaire. Ils peuvent cependant interagir localement avec les lymphocytes T effecteurs de la réponse immunitaire spécifique (voir « Coopération cellulaire et réponse à médiation cellulaire »).

Lymphocytes

Les lymphocytes représentent un groupe cellulaire relativement homogène du point de vue morphologique. Par contre, du point de vue fonctionnel, ce groupe peut être subdivisé en deux sous-groupes représentés par les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Les lymphocytes B ont une origine médullaire comme toutes les cellules hématopoïétiques. Leur maturation et différenciation à partir d'une cellule souche pré-B se fait dans la moelle osseuse chez l'homme et dans la bourse de Fabricius chez les oiseaux, d'où leur nom de lymphocytes B pour bursodépendants. Les lymphocytes B assurent la synthèse des immunoglobulines (Ig) chargées de la fonction anticorps. Ces immunoglobulines sont sécrétées par une forme particulière de lymphocytes B activés, les plasmocytes.

L'origine des lymphocytes T est également médullaire mais les cellules pré-T médullaires (prothymocytes) vont migrer dans le thymus où se déroulent les différentes étapes de la maturation (d'où leur nom de lymphocytes T pour thymodépendants). Ces lymphocytes T acquièrent au cours de leur maturation intrathymique des capacités fonctionnelles différentes qui permettent de les classer en sous-groupes. On distingue ainsi les lymphocytes T auxiliaires (*helper* pour les auteurs anglo-saxons) et des lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes T auxiliaires ont pour fonctions principales de stimuler la prolifération, d'induire la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps et de stimuler la prolifération et l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes T auxiliaires jouent un rôle fondamental dans le développement de la réponse immunitaire. Ils sont identifiés par un marqueur de membrane appelé CD4. Les lymphocytes T cytotoxiques sont identifiés par un marqueur de membrane appelé CD8. Une diminution importante du nombre des lymphocytes T CD4 se traduit par une diminution des réponses immunitaires spécifiques. Les virus VIH responsables du sida infectent et détruisent les lymphocytes T CD4; ils rendent l'organisme moins résistant vis-à-vis des agents infectieux et permettent l'apparition de maladies infectieuses normalement jugulées par les sujets sains, on parle d'infections opportunistes.

Les lymphocytes T auxiliaires (CD4⁺) jouent un rôle fondamental dans le développement de la réponse immunitaire.

Organes lymphoïdes

La moelle osseuse et le thymus, sites de différenciation des lymphocytes T et B, sont considérés comme des organes lymphoïdes centraux. Les organes lymphoïdes périphériques (ganglions, rate et formations lymphoïdes associées aux muqueuses) sont les sites où se développe la réponse immunitaire spécifique. Ces organes lymphoïdes périphériques, majoritairement peuplés de CPA, de macrophages et de lymphocytes T et B, assurent en permanence la surveillance de l'organisme. La rate exerce un rôle de filtre et de surveillance sur la circulation sanguine, les ganglions sur la circulation lymphatique et les nodules lymphoïdes sous-muqueux surveillent le carrefour aérodigestif (anneau de Waldeyer: amygdales et végétations adénoïdes), les muqueuses bronchiques et intestinales (plaque de Peyer).

La rate est un organe lymphoïde situé en dérivation sur la circulation sanguine. La pulpe rouge splénique est un site important de destruction des globules rouges sénescents. La pulpe blanche correspond à la zone lymphoïde où se développent les réponses immunitaires. Les macrophages de la rate éliminent les micro-organismes ou les produits de leur destruction de la circulation sanguine.

Les ganglions lymphatiques sont placés sur la circulation lymphatique; ils comportent trois zones distinctes. La médullaire ganglionnaire est riche en macrophages qui participent à la lutte antimicrobienne en éliminant les micro-organismes de la circulation lymphatique. Le cortex profond est peuplé principalement de cellules interdigitées et de lymphocytes T, et constitue le site d'induction des réponses cellulaires T. Enfin, le cortex superficiel comporte des nodules ou follicules où prédominent des cellules dendritiques et des lymphocytes B. Ces follicules sont le siège des réponses à médiation humorale.

Les organes lymphoïdes centraux et périphériques sont richement innervés par le système nerveux autonome. On distingue des fibres sympathiques noradrénergiques postganglionnaires et des fibres NANC contenant des neuropeptides (substance P, peptide intestinal vasoactif (VIP), cholécystokinine, neuropeptide Y et d'autres peptides encore). Les terminaisons nerveuses de ces fibres sont en contact étroit avec les macrophages, CPA et lymphocytes. Ces cellules immunocompétentes possèdent des récepteurs pour ces neuromédiateurs et leurs activités peuvent ainsi être modulées par le système nerveux autonome.

Les lymphocytes circulent en permanence dans l'organisme en empruntant les circulations sanguines et lymphatiques. Les lymphocytes sanguins quittent la circulation sanguine au niveau des veinules postcapillaires des ganglions ou des formations lymphoïdes associées aux muqueuses; ils cheminent ensuite dans ces structures lymphoïdes jusqu'aux lymphatiques efférents. Ils remontent enfin les chaînes ganglionnaires jusqu'au canal thoracique où ils sont à nouveau déversés dans la circulation sanguine. Cette circulation permanente permet aux lymphocytes de venir au contact des CPA scruter l'apparition du déterminant antigénique qui leur est spécifique (voir «Reconnaissance de l'antigène»).

Les lymphocytes circulent en permanence en empruntant les circulations sanguine et lymphatique.

Immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont sécrétées par les plasmocytes. Elles sont composées de l'association de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes identiques deux à deux (Fig. 10.3) reliées entre elles par des ponts disulfures. Chaque type de chaîne comporte une partie constante et une partie variable. Les parties variables des chaînes lourdes et légères sont de tailles identiques, alors que les parties constantes sont de tailles et de structures différentes. La reconnaissance de l'antigène est assurée par le site constitué par l'assemblage de la partie variable d'une chaîne légère et de la partie variable d'une chaîne lourde (fragment Fab). Chaque Ig comporte donc deux sites de reconnaissance de l'antigène (Fig. 10.3).

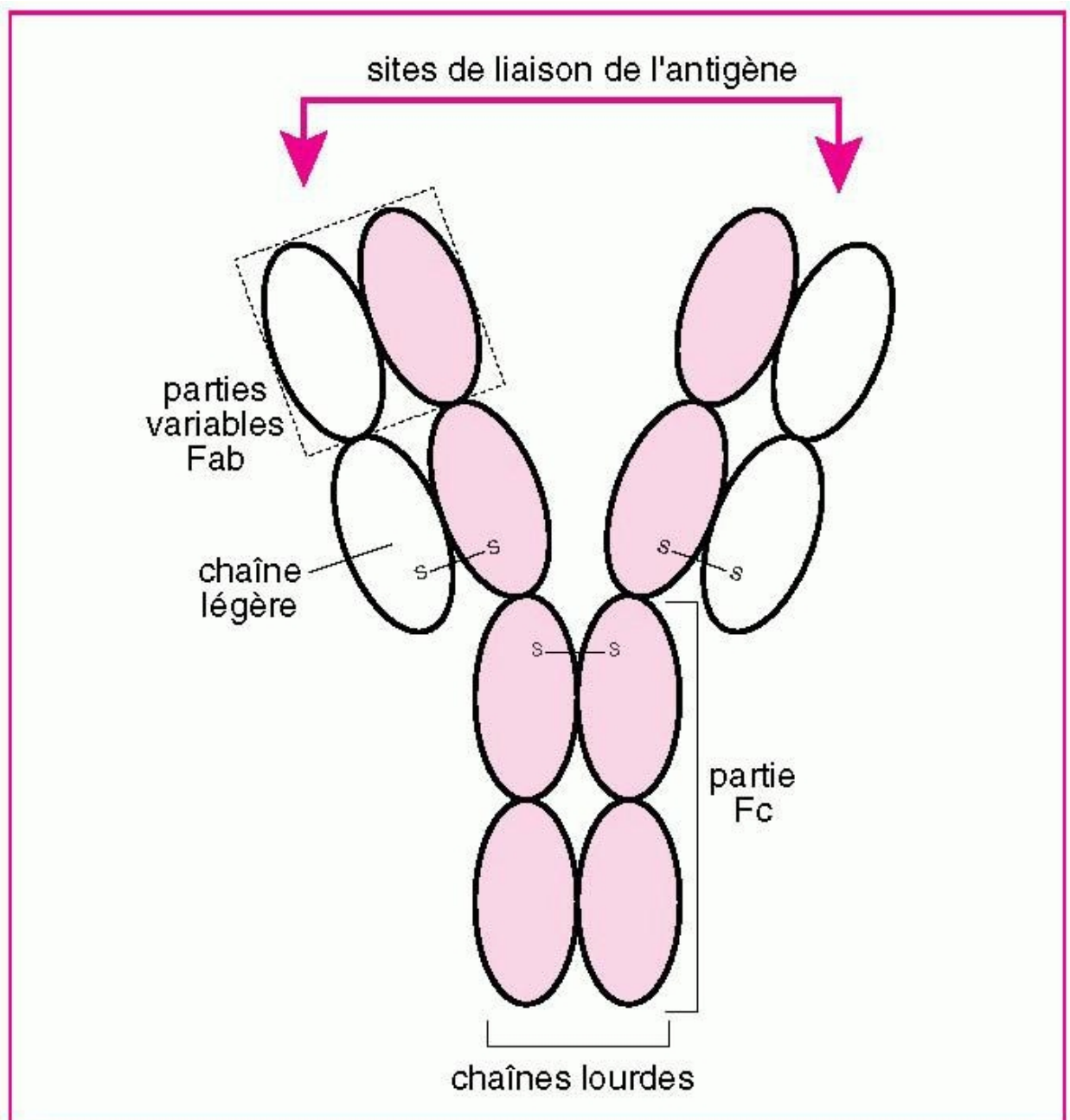


Figure 10.3 Structure de base d'une immunoglobuline (type IgG).

On peut séparer les Ig en différentes classes selon la nature de la partie constante de leurs chaînes lourdes: IgM, IgG, IgA, IgE et IgD. Ces différentes classes d'immunoglobulines sont synthétisées par tous les individus au sein d'une même espèce et spécifiques de l'espèce; on parle d'isotypes d'immunoglobulines. Par ailleurs, chaque isotype comporte deux sous-classes selon le type kappa ou lambda de la partie constante des chaînes légères (par exemple IgM kappa ou IgM lambda).

Il existe 5 grandes classes (isotypes) d'immunoglobulines (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD) qui diffèrent par la nature et les propriétés effectuées de la partie constante de leurs chaînes lourdes.

La partie Fc (c pour cristallisable) des immunoglobulines correspond à la partie carboxyterminale des chaînes lourdes non appariée aux chaînes légères (Fig. 10.3). Elle supporte les activités biologiques effectrices des anticorps: activation du complément par la voie classique (IgG, IgM) ou par la voie alterne (IgG), fixation sur des récepteurs de membrane pour la partie Fc des Ig sur les macrophages (IgG, IgE), polynucléaires neutrophiles (IgG), éosinophiles et basophiles (IgE), mastocytes (IgG, IgE), plaquettes (IgG, IgE) et une sous-classe de lymphocytes T (IgG, IgE). La reconnaissance de l'antigène par ces Ig fixées sur la membrane de ces cellules induit leur activation.

Présentation de l'antigène et développement des réponses immunitaires spécifiques

Pour que les effecteurs de la réponse immunitaire spécifique soient activés, il faut que le système immunitaire soit informé de la présence d'un agent étranger (antigène) dans l'organisme. Cette information est traitée par les CPA et transmise aux lymphocytes T sous une forme qui leur est accessible; c'est la phase de présentation de l'antigène.

Les antigènes protéiques doivent être présentés aux lymphocytes T sous la forme de fragments peptidiques (déterminants antigéniques). Ils sont exprimés à la surface des CPA sur des présentoirs particuliers constitués par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) appelées HLA chez l'homme pour *human leucocyte antigens*.

L'ensemble des mécanismes moléculaires et cellulaires permettant la production des fragments antigéniques, puis leur expression à la membrane cellulaire des CPA est désignée sous le terme d'apprêtement de l'antigène (*processing* en anglais).

Définition d'un antigène

On appelle antigène toute substance possédant la double propriété d'immunogénicité et d'antigénicité c'est-à-dire toute molécule qui, introduite dans l'organisme, est capable d'induire une réponse immunitaire spécifique (immunogénicité), puis de réagir avec les produits de cette réponse (antigénicité).

Les produits de cette réponse (anticorps ou lymphocytes T) vont interagir avec des parties bien définies de l'antigène appelées déterminants antigéniques ou épitopes.

Les micro-organismes représentent une mosaïque complexe d'antigènes protéiques ou glucidiques (glycolipides, glycoprotéines). Chaque antigène est lui-même composé de multiples déterminants antigéniques ou épitopes, donc de multiples sites potentiels de reconnaissance et d'interaction avec le système immunitaire.

Les antigènes protéiques doivent subir un apprêtement (processing) et être présentés aux lymphocytes en association avec des molécules spécialisées (HLA) qui servent de présentoirs. Ces antigènes sont dits thymodépendants. En revanche, les antigènes glucidiques et glycolipidiques (ex. les lipopolysaccharides des bactéries Gram négatif) n'ont pas besoin de subir un apprêtement et d'être associés aux molécules HLA pour déclencher une réponse immunitaire; on parle alors d'antigènes thymo-indépendants.

Molécules HLA

On distingue deux types de présentoirs pour les déterminants antigéniques: les molécules HLA de classe I et de classe II (Fig. 10.4).

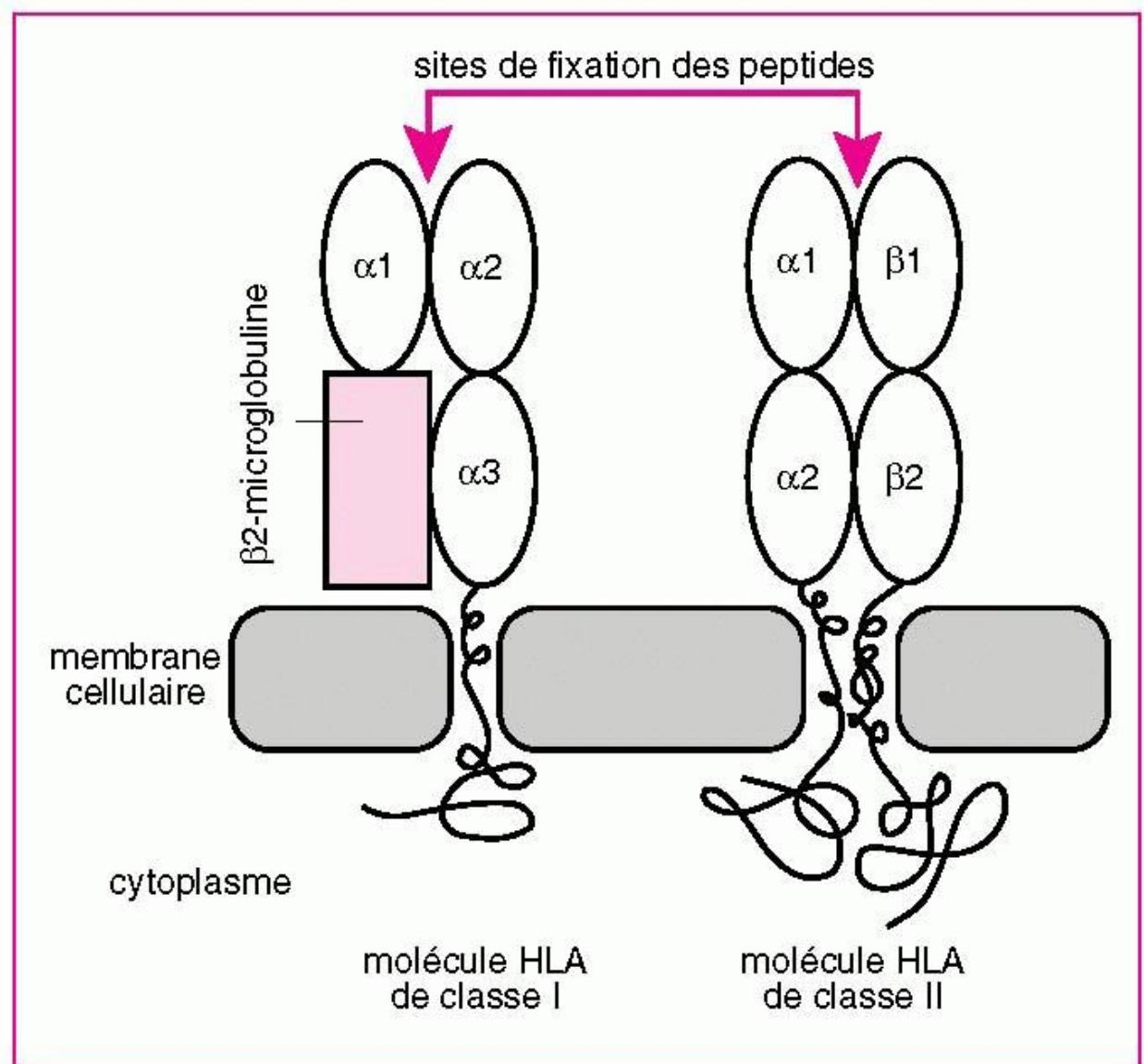


Figure 10.4 A. molécule HLA de classe I; B. molécule HLA de classe II.

Les molécules HLA sont des présentoirs pour les déterminants antigéniques. On distingue deux classes de molécules HLA.

Les molécules de classe I sont formées par l'association non covalente d'une chaîne lourde variable ou polymorphe et d'une chaîne légère non polymorphe, la β2-microglobuline. La chaîne lourde comporte trois domaines extracellulaires: α1, α2 et α3. Les parties variables des domaines α1 et α2 forment un sillon qui constitue le site de fixation des fragments peptidiques antigéniques. Les molécules de classe I sont synthétisées et exprimées à la surface des cellules nucléées de l'organisme. On les trouve aussi à la surface des plaquettes.

Les molécules de classe II sont formées par l'assemblage de deux chaînes polymorphes (α et β) comportant chacune deux domaines extracellulaires. Les deux domaines les plus extérieurs par rapport à la membrane cellulaire (α1 et β1) correspondent aux zones polymorphes qui vont constituer la niche à peptides. Les molécules de classe II sont synthétisées et exprimées uniquement par les CPA.

Contrairement aux molécules HLA de classe I, les molécules HLA de classe II sont exprimées uniquement par les CPA.

Les chaînes polymorphes qui composent les molécules HLA sont codées par un ensemble de gènes (gènes A,B,C pour la classe I; gènes DR, DP, DQ et DV0422; pour la classe II). Ces gènes situés sur le chromosome 6 sont très proches les uns des autres. Du fait de cette liaison étroite, les gènes HLA sont transmis en bloc (haplotype) des parents aux enfants. Chaque enfant hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel. Chaque allèle de chacun des 2 haplotypes est exprimé (expression codominante). L'identification de ces allèles correspond au groupage HLA. Chez un individu donné, le nombre des différents présentoirs HLA qui sont exprimés est limité à 6 pour chacune des classes.

La structure tridimensionnelle du site de fixation des peptides antigéniques des molécules de classe II est semblable à celui des molécules de classe I. La principale différence entre les deux types de sites réside dans la taille des fragments peptidiques qu'ils peuvent fixer: 8 à 9 acides aminés pour les sites de classe I, 13 à 34 acides aminés pour les sites de classe II. La fixation de ces peptides s'opère par des interactions en nombre limité entre ces peptides et les sites de fixation des molécules HLA. Ces interactions stratégiques pour l'ancrage imposent des restrictions sur la séquence et la charge des peptides ligands.

Ces notions ont deux conséquences importantes. Les molécules HLA doivent pouvoir fixer une «panoplie» de déterminants antigéniques suffisamment large pour que soit permis le développement des réponses immunitaires spécifiques vis-à-vis des nombreux agents pathogènes. Chaque molécule HLA (allèle) peut fixer plusieurs centaines à plusieurs milliers de peptides différents (reconnaissance dégénérée). Cette fixation est plus ou moins efficace car les peptides ne peuvent tous satisfaire complètement aux exigences de séquence et de charge précédemment évoquées. Par rapport à la diversité théorique des peptides formés d'au moins 9 acides aminés (taille moyenne de la grande majorité des épitopes reconnus par les LT), cette reconnaissance dégénérée ne permet de présenter qu'un nombre limité de peptides. Cette limitation de la diversité des peptides présentables par les molécules HLA d'un individu donné est appelée restriction. Ainsi, on estime que seul un ou un très petit nombre de fragments peptidiques par protéine peut être présenté par une molécule HLA (Fig. 10.5). L'autre conséquence est inhérente à la précédente, selon la nature des allèles HLA de classe I ou II exprimés, un individu donné sera plus ou moins apte à présenter un antigène et donc à développer une réponse immunitaire spécifique vis-à-vis de cet antigène. Cette notion est à la base du contrôle génétique de la réponse immunitaire.

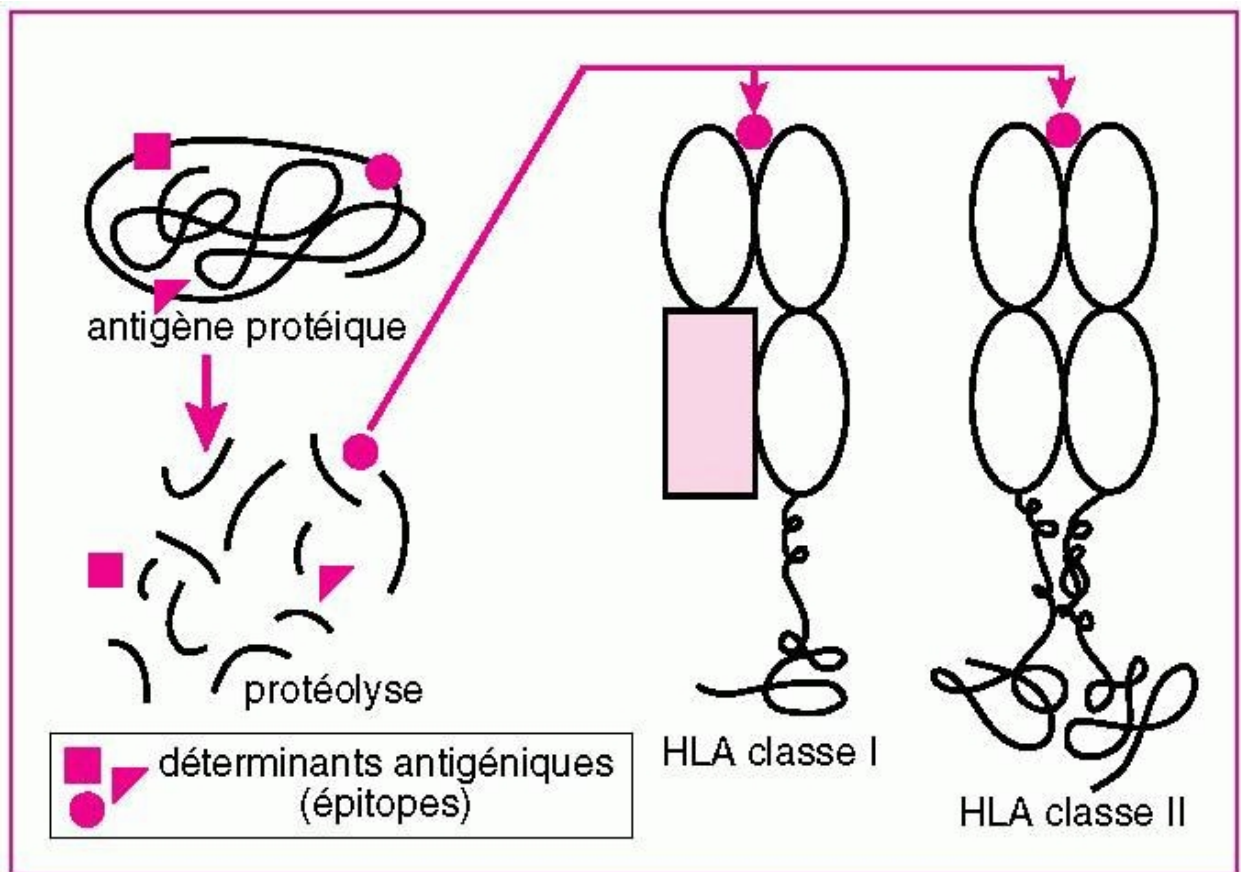


Figure 10.5 Fixation sur les molécules HLA de classe I ou II des fragments peptidiques obtenus par protéolyse limitée de l'antigène. Les peptides fixés sur les molécules HLA correspondent aux déterminants antigéniques qui seront présentés aux lymphocytes.

Une molécule HLA peut fixer un nombre relativement important de déterminants antigéniques (reconnaissance dégénérée), mais ce nombre reste petit par rapport à la diversité théorique des déterminants (restriction de la reconnaissance).

Présentation des antigènes aux lymphocytes T auxiliaires CD4⁺

Lors du développement d'une réponse immunitaire spécifique, la présentation par les CPA des fragments antigéniques aux lymphocytes T CD4⁺ est une étape essentielle qui requiert des présentoirs HLA de classe II (HLA-CII). L'expression des molécules HLA-CII est d'ailleurs limitée à ces cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène aux LT CD4⁺.

Pour que les CPA puissent présenter les fragments antigéniques aux LT-CD4⁺, il faut que la voie de transport (routage) intracellulaire des molécules de classe II croise celle des fragments peptidiques, afin d'en permettre la fixation sur ces molécules avant leur expression à la membrane.

Les molécules de classe II sont associées dans le réticulum endoplasmique à une chaîne invariante Ii. Cette chaîne invariante stabilise les molécules de classe II, empêche la fixation des peptides antigéniques, en particulier au

niveau du réticulum endoplasmique, et contribue au transport de ces molécules vers l'appareil de Golgi puis par le réseau transgolgien vers les endosomes (Fig. 10.6).

Le passage des molécules de classe II par le compartiment des endosomes est une étape essentielle de l'apprêtement des antigènes. En effet, les molécules internalisées par les CPA sont tout d'abord concentrées dans des puits d'endocytose qui vont former des vésicules. Ces vésicules fusionnent ensuite avec une population vésiculotubulaire d'endosomes appelés endosomes précoces. Le pH acide de ces endosomes précoces permet la dissociation des molécules endocytées de leurs récepteurs membranaires (Ig de surface, récepteurs du complément, récepteurs «scavengers» et MARCO, etc.) et leur dégradation partielle.

La rencontre des molécules de classe II et des protéines endocytées se fait au niveau de ces endosomes précoces. C'est dans ces endosomes que la dégradation progressive de la chaîne li permet le démasquage du site de liaison des peptides antigéniques sur les molécules de classe II et la fixation sur ces molécules des peptides produits par la dégradation partielle des antigènes protéiques phagocytés. Les complexes HLA CII - peptides seraient ensuite délivrés à la surface cellulaire par fusion des vésicules de classe II avec la membrane plasmique. Ces vésicules spécialisées présentes dans les CPA des organes lymphoïdes secondaires permettent, en soustrayant des protéines à la voie endocytaire normale, la fixation des peptides antigéniques sur les molécules HLA-CII avant que les protéines ingérées soient totalement dégradées dans les lysosomes (Fig. 10.6).

Les molécules de classe II sont mis en présence des fragments peptidiques, produits par la digestion partielle des antigènes phagocytés, au niveau des endosomes précoces.

Les mécanismes de formation des complexes HLA-CIIpeptides, qui viennent d'être décrits, concernent les antigènes extracellulaires endocytés ou phagocytés par les CPA; ils correspondent à la voie exogène d'apprêtement des antigènes. Les CPA peuvent aussi présenter, sur les molécules HLA-CII, des protéines endogènes constitutives de la membrane cellulaire (synthétisées par les CPA) ou sécrétées par les CPA. Enfin, elles peuvent aussi présenter des protéines endogènes cytoplasmiques, notamment des protéines virales ou des antigènes tumoraux. Les mécanismes de cette voie endogène de présentation des antigènes endogènes associés aux molécules de classe II sont moins bien connus; ils nécessiteraient l'existence d'une voie de passage des protéines cytosoliques vers les endosomes.

Présentation des antigènes aux lymphocytes T CD8⁺

La présentation des fragments antigéniques par les CPA aux lymphocytes T CD8⁺ requiert des présentoirs HLA de classe I (HLA-CI). À l'opposé des molécules de classe II, les molécules HLA-CI présentent essentiellement aux lymphocytes T CD8⁺ des antigènes endogènes synthétisés par les CPA et dégradés en peptides dans le cytosol. La dégradation des protéines endogènes dans le cytosol serait assurée par des complexes protéolytiques appelés protéasomes.

Ces protéasomes agiraient sur les protéines du cytosol destinées à la dégradation. Le fléchage des protéines pour une dégradation par les protéasomes serait assuré par conjugaison multiple à l'ubiquitine (protéine ubiquitaire stable) ou multi-ubiquitylation.

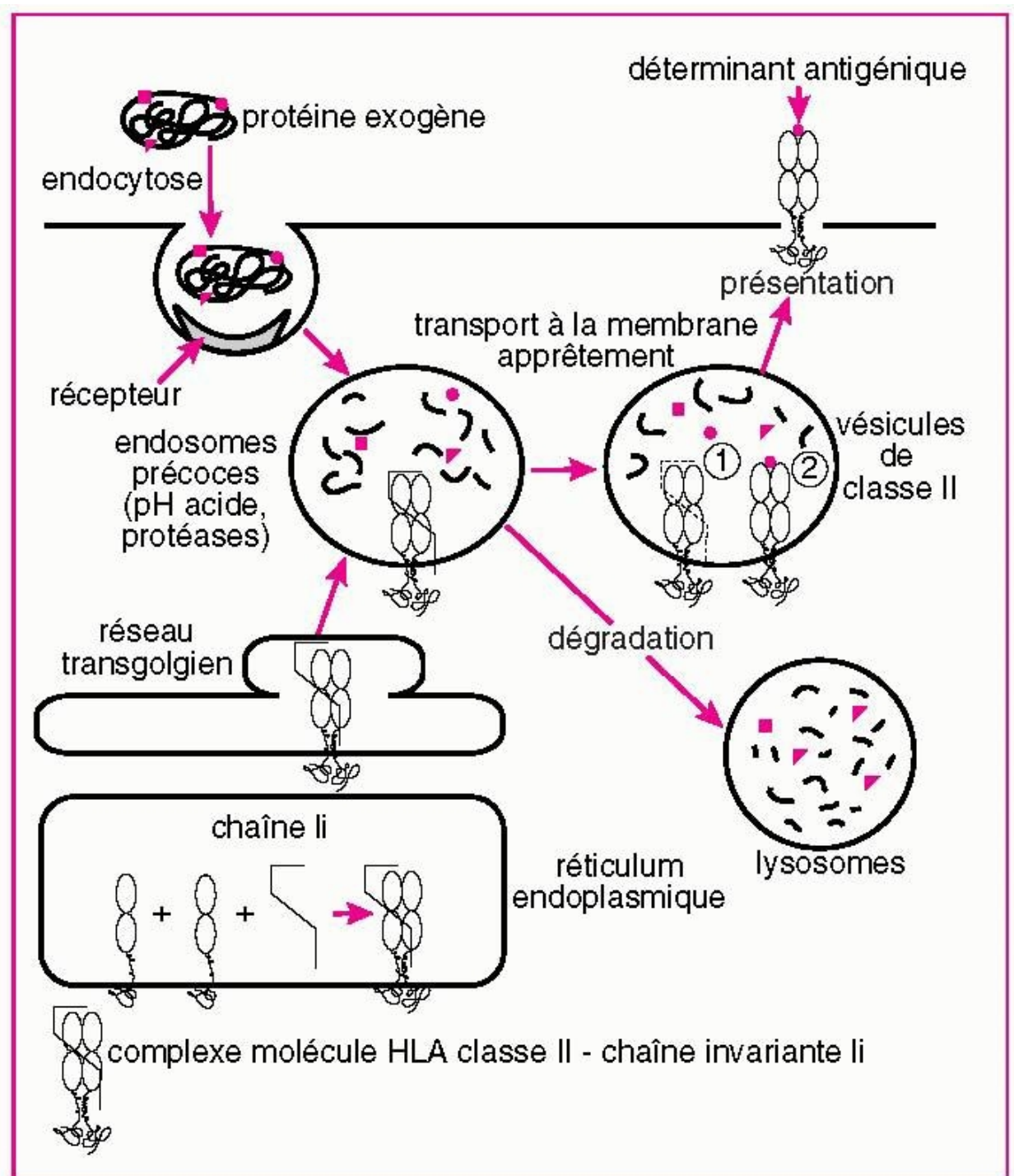


Figure 10.6 Étapes de la présentation des déterminants antigéniques par les molécules HLA de classe II.

La fixation des peptides cytosoliques sur les molécules de classe I s'effectue au niveau du réticulum endoplasmique après transfert des peptides du cytosol vers le réticulum endoplasmique par des transporteurs de peptides (*transporter*

associated antigen protein: TAP-1 et TAP-2). La fixation des peptides s'effectue au niveau des molécules HLA de classe I associées à la β_2 -microglobuline. Ces complexes moléculaires sont stabilisés dans le réticulum endoplasmique par une protéine chaperonne, la calnexine. Lors de la fixation des peptides, transportés par TAP-1 et TAP-2, sur les molécules HLA de classe I, la calnexine se dissocie du complexe HLA- β_2 -microglobuline (Fig. 10.7).

Les complexes HLA-CI-peptides suivent ensuite le courant exocytaire de la cellule pour être exposés à la surface des CPA (Fig. 10.7).

Il a été récemment démontré que des antigènes extracellulaires internalisés par phagocytose peuvent être transférés dans le cytosol, puis être transportés sous forme de peptides dans le réticulum endoplasmique pour être fixés sur des molécules de classe I.

Les molécules de classe I sont mises en présence des fragments peptidiques, produits par la dégradation cytosolique des protéines endogènes par les protéasomes, au niveau du réticulum endoplasmique.

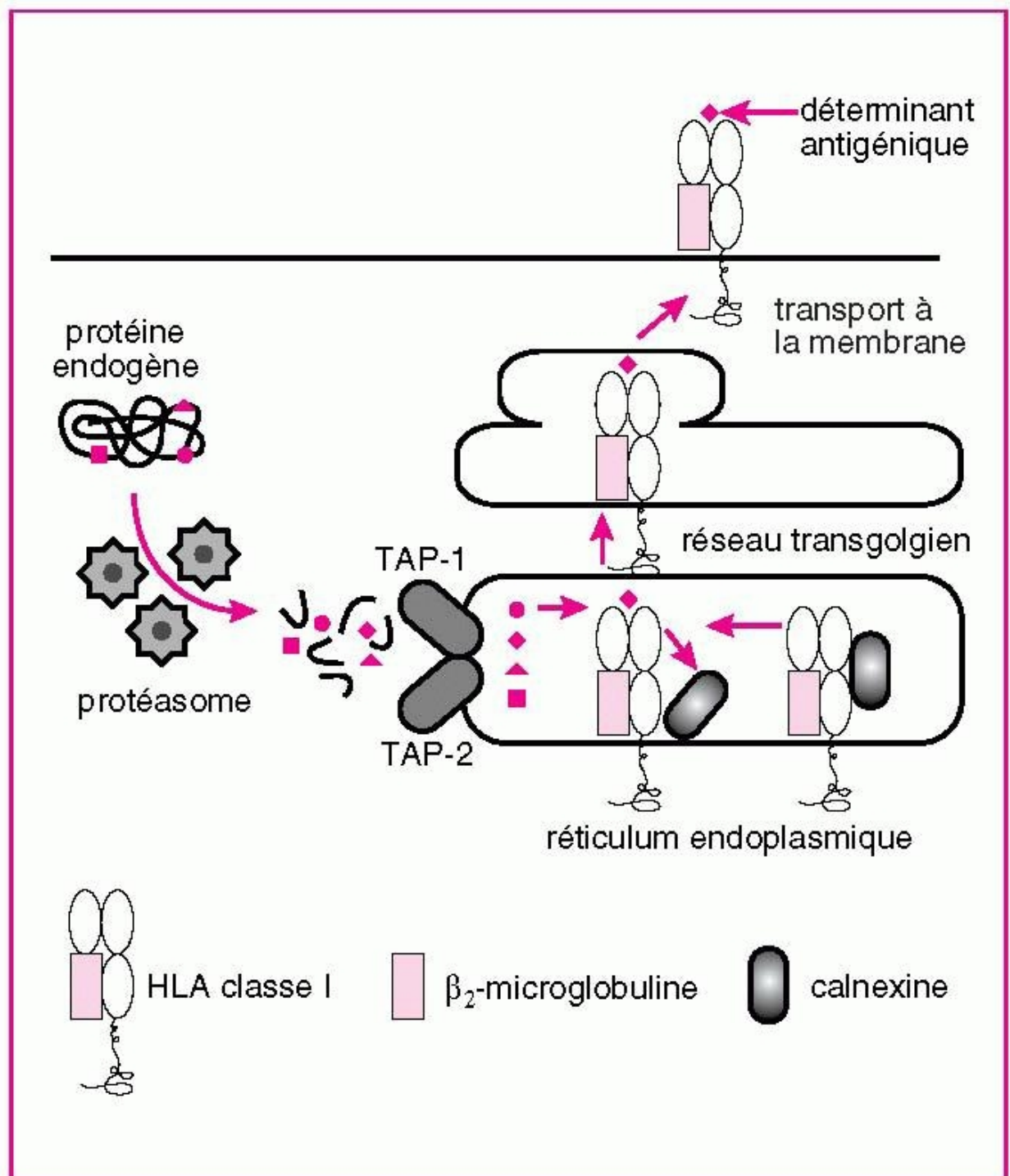


Figure 10.7 Étapes de présentation des déterminants antigéniques par les molécules HLA de classe I.

Il est donc clair que la dichotomie fonctionnelle classique, antigènes exogènes-HLA-CII et antigènes endogènes-HLA-CI, n'est pas aussi nette qu'initialement décrite.

Reconnaissance des antigènes par les lymphocytes

La reconnaissance par les lymphocytes des épitopes antigéniques présentés par les molécules HLA de classe I et II des CPA va s'opérer à l'aide de récepteurs

de l'antigène exprimés sur la membrane des cellules T (TCR: *T cell receptor*) et des cellules B (BCR: *B cell receptor*).

Chaque lymphocyte exprime un seul type de récepteur de l'antigène, spécifique d'un déterminant antigénique. La population de lymphocytes T et B d'un individu doit donc être composée d'un nombre suffisant de lymphocytes porteurs de TCR ou BCR différents, pour reconnaître spécifiquement un nombre suffisamment grand de déterminants antigéniques et pour permettre le développement des réponses immunitaires spécifiques vis-à-vis des nombreux agents pathogènes. Il est évident, compte-tenu de la diversité antigénique et du nombre total de lymphocytes, que les lymphocytes spécifiques d'un déterminant antigénique sont en nombre limité. Cette notion souligne l'importance de la circulation permanente des lymphocytes, celle-ci leur permettant de venir au contact des CPA scruter en permanence l'apparition du déterminant antigénique qui leur est spécifique.

Les déterminants antigéniques sont reconnus par des récepteurs de l'antigène des lymphocytes B (BCR) et des lymphocytes T (TCR) qui leur sont spécifiques.

Sélection clonale

La sélection clonale est une caractéristique essentielle de la réponse immunitaire spécifique. Elle est inhérente à la spécificité de reconnaissance des récepteurs de l'antigène des lymphocytes.

Lors d'une réponse immunitaire, seuls les lymphocytes qui, par leurs récepteurs, sont capables de reconnaître les déterminants antigéniques présentés par les CPA, vont être activés, se multiplier et donner naissance à des clones composés de cellules identiques responsables de la réponse contre l'antigène. La sélection clonale correspond donc à la prolifération, en réponse à un antigène, des différents lymphocytes exprimant les récepteurs spécifiques des déterminants antigéniques de l'antigène. La réponse à un antigène porteur de plusieurs déterminants antigéniques sera polyclonale.

Lors d'une réponse immunitaire, seuls les lymphocytes exprimant les récepteurs spécifiques des déterminants antigéniques présentés par les CPA seront activés.

Récepteurs spécifiques des lymphocytes B

Les lymphocytes B reconnaissent un antigène par des récepteurs spécifiques (BCR) constitués par des immunoglobulines de membrane. Les immunoglobulines servent donc à la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B et de moyen de défense de l'organisme. Le BCR diffère des Ig circulantes par l'existence au niveau des extrémités C-terminales des chaînes lourdes d'une région transmembranaire et d'une courte région cytosolique.

Lors de leur maturation dans la moelle osseuse, les lymphocytes B acquièrent des immunoglobulines de surface dont les parties variables résultent du réarrangement au hasard des gènes codant pour les parties variables des chaînes d'immunoglobulines (gènes VL-JL pour les chaînes légères; VH-DH-JH pour les chaînes lourdes). Ce réarrangement somatique des nombreux gènes

différents codant pour les parties variables des chaînes légères ou lourdes permet de rendre compte pour chaque chaîne des possibilités de diversité de la partie variable. L'association des parties variables d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde explique l'extrême diversité du site de reconnaissance des antigènes des immunoglobulines.

Un lymphocyte B exprimera à sa surface des immunoglobulines comportant des parties variables identiques qui pourront reconnaître spécifiquement un déterminant antigénique.

Récepteurs spécifiques des lymphocytes T

Les lymphocytes T possèdent un récepteur spécifique pour l'antigène, appelé TCR. À l'instar du modèle décrit pour le BCR, lors de leur maturation dans le thymus, la majorité des lymphocytes T acquièrent un TCR composé de deux chaînes glycoprotéiques α et β (TCR $\alpha\beta$). Ces chaînes α et β sont de même taille et comportent une partie variable et une partie constante (Fig. 10.8). La partie constante comporte une région transmembranaire d'ancrage et une très courte région cytosolique. La partie variable est codée par des gènes (V_α et J_α pour la chaîne α ; V_β , D_β , J_β pour la chaîne β) qui vont être accolés au hasard lors de la maturation thymique. Cet accollement au hasard ou réarrangement somatique des nombreux gènes différents codant pour les parties variables des chaînes α ou β permet de rendre compte pour chaque chaîne des possibilités de diversité de la partie variable. La variabilité de la chaîne α associée à la variabilité de la chaîne β explique l'extrême diversité de l'hétérodimère α/β constituant le TCR. Les lymphocytes T spécifiques d'un déterminant antigénique auront acquis au cours de leur maturation thymique le même TCR et auront donc subi le même réarrangement des gènes codant pour les parties variables des chaînes α et β . Un lymphocyte T n'exprime qu'un seul type de TCR à sa membrane. La spécificité de reconnaissance d'un lymphocyte T est liée à la capacité des parties variables des chaînes α/β de son TCR à se lier à un déterminant antigénique.

Un deuxième type de TCR, de structure superposable au précédent, est formé par l'assemblage d'une chaîne γ et δ (TCR $\gamma\delta$) et exprimé à la surface d'une population minoritaire de LT circulant (5-10%) car essentiellement localisée au niveau des tissus et des muqueuses.

On peut estimer à plus de 10^8 le nombre potentiel de BCR et de TCR différents issus de ces phénomènes combinatoires.

Différences fonctionnelles entre récepteurs des lymphocytes B et T

Bien qu'il y ait des analogies de structure entre BCR et TCR, il existe des différences fonctionnelles majeures entre les deux types de récepteurs. En effet, le TCR, formé de deux chaînes ($\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$), ne peut reconnaître qu'un seul déterminant antigénique et, si et seulement si, celui-ci est présenté à la surface d'une molécule HLA, donc après que l'antigène a été apprêté par les CPA (Fig. 10.8). En revanche, le BCR, formé de 4 chaînes, est potentiellement capable de reconnaître deux déterminants antigéniques identiques sur un antigène entier. Cette reconnaissance par le BCR déclenche la captation de l'antigène

par internalisation du complexe BCR-antigène, l'apprêtement intracellulaire de l'antigène puis l'expression membranaire des déterminants antigéniques sur les molécules HLA de classe II. Cet apprêtement permet la présentation des déterminants aux lymphocytes T-CD4⁺ dans le cadre du rôle de CPA que peut exercer un lymphocyte B.

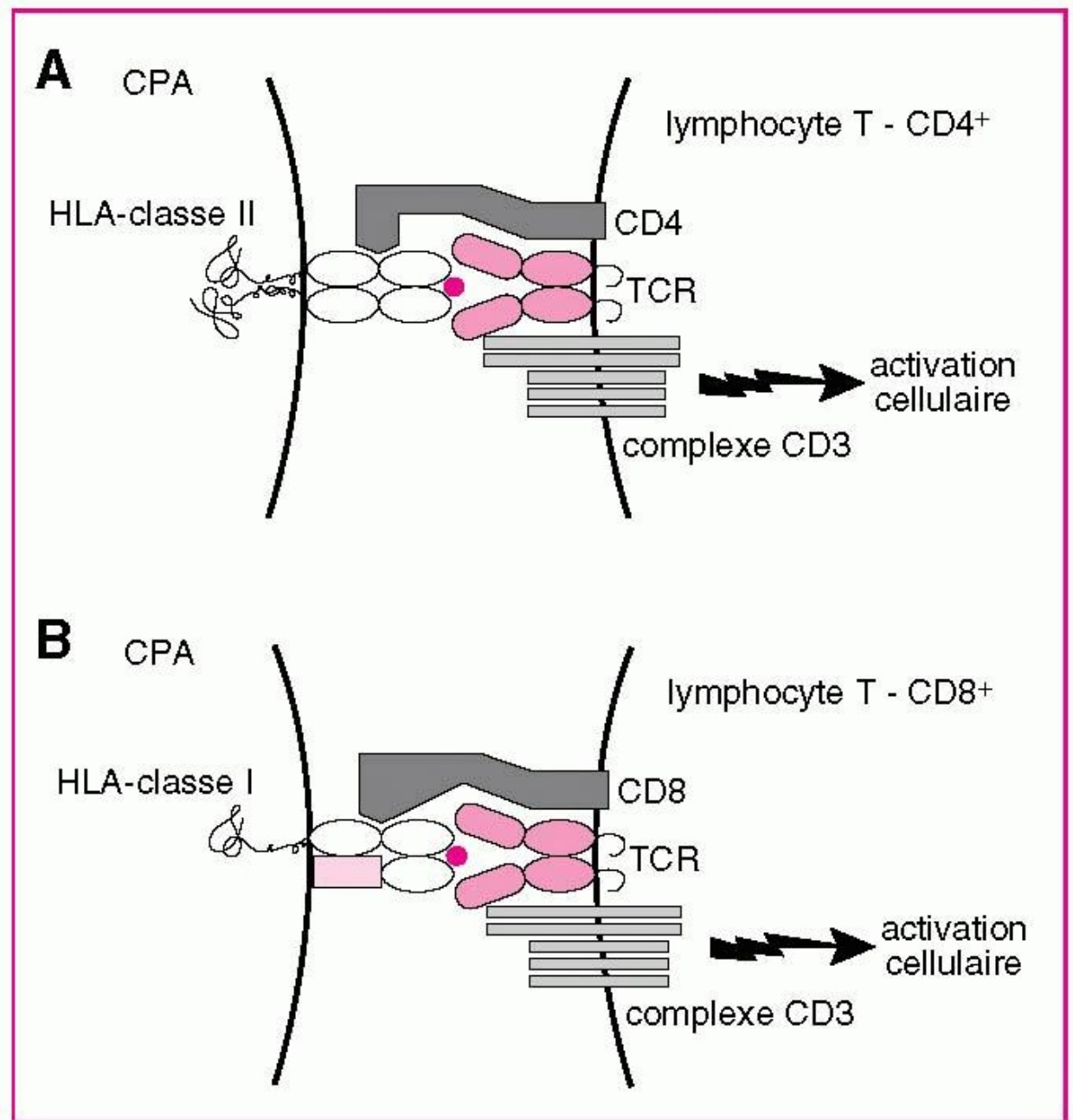


Figure 10.8 Présentation par une cellule présentatrice de l'antigène (CPA) d'un déterminant antigénique. A. à un lymphocyte CD4⁺ sur ses molécules HLA de classe II; B. à un lymphocyte CD8⁺ sur ses molécule HLA de classe I.

Coopération cellulaire et réponses immunitaires spécifiques

La coopération cellulaire correspond à l'ensemble des interactions CPA-lymphocytes nécessaires au développement des réponses immunitaires spécifiques à médiation humorale et à médiation cellulaire.

Les mécanismes de coopération impliquent deux sous-types de lymphocytes T-CD4⁺, les lymphocytes Th1 (T helper 1) et Th2 (T helper 2). Ces Th1/Th2 se différencient à partir d'un lymphocyte T précurseur Th0 (Fig. 10.9). Les Th1 sont impliqués dans la coopération avec les LT CD8⁺ dans le cadre de la réponse à médiation cellulaire. Ces Th1 sont caractérisés par la sécrétion d'IL-2, de TNF-β et d'IFN-γ. En revanche, les Th2 sont impliqués dans la coopération avec les LB dans le cadre de la réponse humorale et sont caractérisés par la sécrétion d'IL-3, 4, 5, 6, 10 et 13.

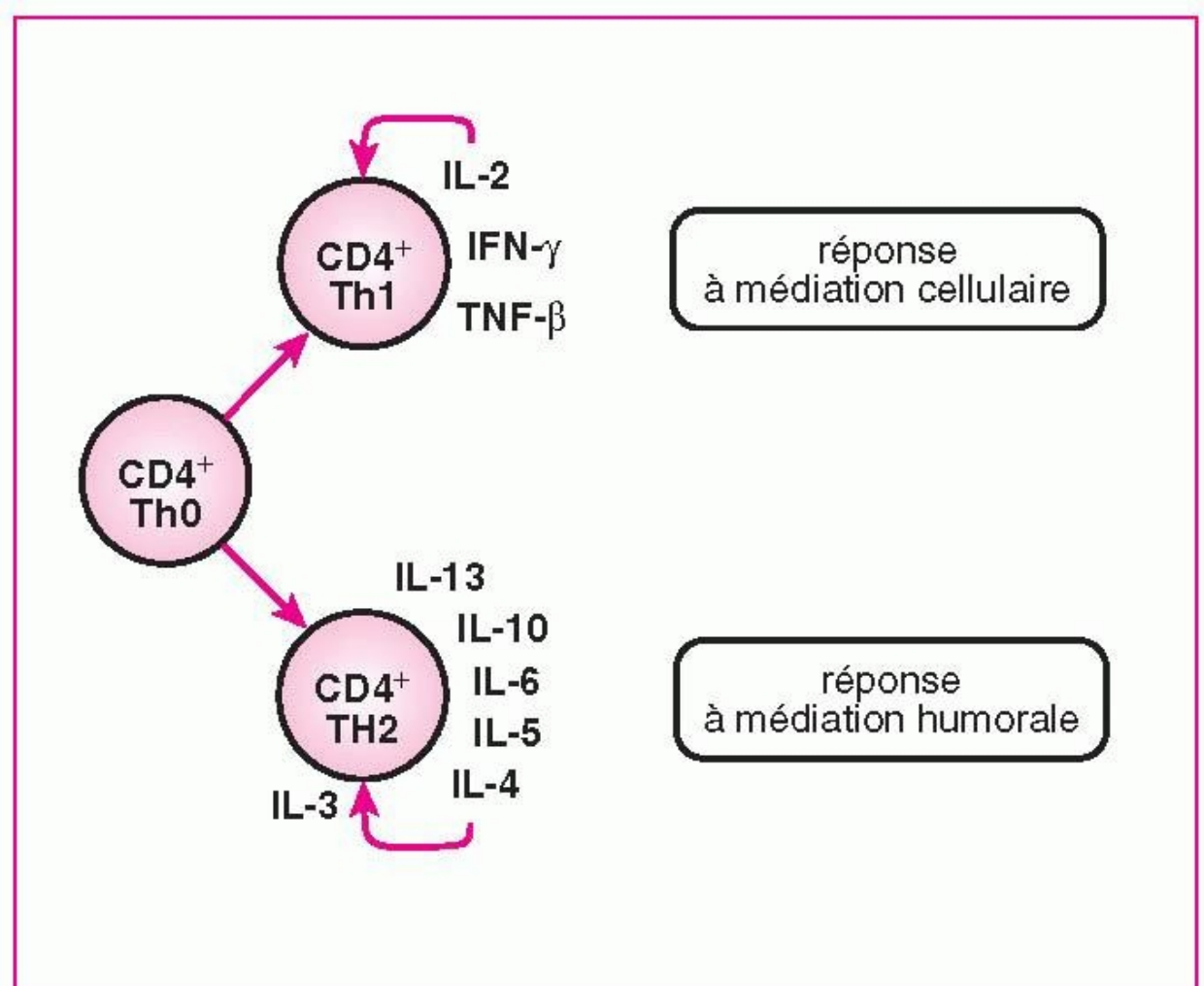


Figure 10.9 Dichotomie Th1/Th2.

Coopération cellulaire et réponse à médiation humorale

La réponse humorale correspond à la production d'anticorps circulants spécifiques de l'agent étranger. Elle nécessite la coopération entre les lymphocytes B et les lymphocytes T-CD4⁺ Th2 (Fig. 10.10).

La réponse à médiation humorale nécessite la coopération entre les lymphocytes B et les lymphocytes T-CD4⁺.

Les lymphocytes B présentent aux lymphocytes T-CD4⁺, sur leur molécules HLA de classe II, les déterminants antigéniques des antigènes qu'ils ont apprêtés. La reconnaissance de ces déterminants par les TCR des LT-CD4⁺ Th2 spécifiques

conduit à leur prolifération et leur activation. Ces LT-CD4⁺ Th2 activés vont sécréter dans l'environnement immédiat des lymphocytes B des molécules polypeptidiques, de la famille des cytokines, essentielles à leur activation: interleukine 2 (IL-2), IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 et *transforming growth factor-β* (TGF-β). De plus, l'IL-2 va amplifier l'activation des lymphocytes T-CD4⁺ Th2 selon un processus autocrine.

La première phase de la réponse humorale ou réponse primaire correspond à la production par les lymphocytes B d'immunoglobulines d'isotype M (IgM). Pour que ces IgM soient produites, il faut que les lymphocytes B soient activés et se différencient en cellules sécrétantes d'anticorps ou plasmocytes. L'activation est assurée par les interleukines 2 et 4 et la différenciation en cellules sécrétantes des IgM par les interleukine 6 et 10.

Les IgM sécrétées par les plasmocytes sont des immunoglobulines dont la structure de base est identique aux immunoglobulines de membrane (2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes) mais qui sont synthétisées sous forme d'un pentamère constitué par l'assemblage, à l'aide d'une chaîne J de jonction, de 5 molécules d'IgM identiques.

Avant toute stimulation antigénique, le lymphocyte B naïf synthétise des IgM. Lors d'un premier contact avec l'antigène (réponse primaire), il va se transformer en plasmocyte sécréteur d'IgM. Une concentration élevée d'IgM spécifiques dans le sang circulant signe un premier contact entre l'organisme et l'agent étranger correspondant. Cependant, dès cette première phase, sous l'action des cytokines produites par les LT-CD4⁺ activés, certains lymphocytes B vont produire d'autres isotypes d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgE). Ce passage de la synthèse d'IgM à celle d'un autre isotype d'Ig est appelé commutation isotypique. La commutation vers la synthèse de ces autres isotypes d'immunoglobulines est sous le contrôle des cytokines et va surtout se produire si un deuxième contact avec l'agent étranger survient ou si la stimulation antigénique persiste; c'est la réponse secondaire.

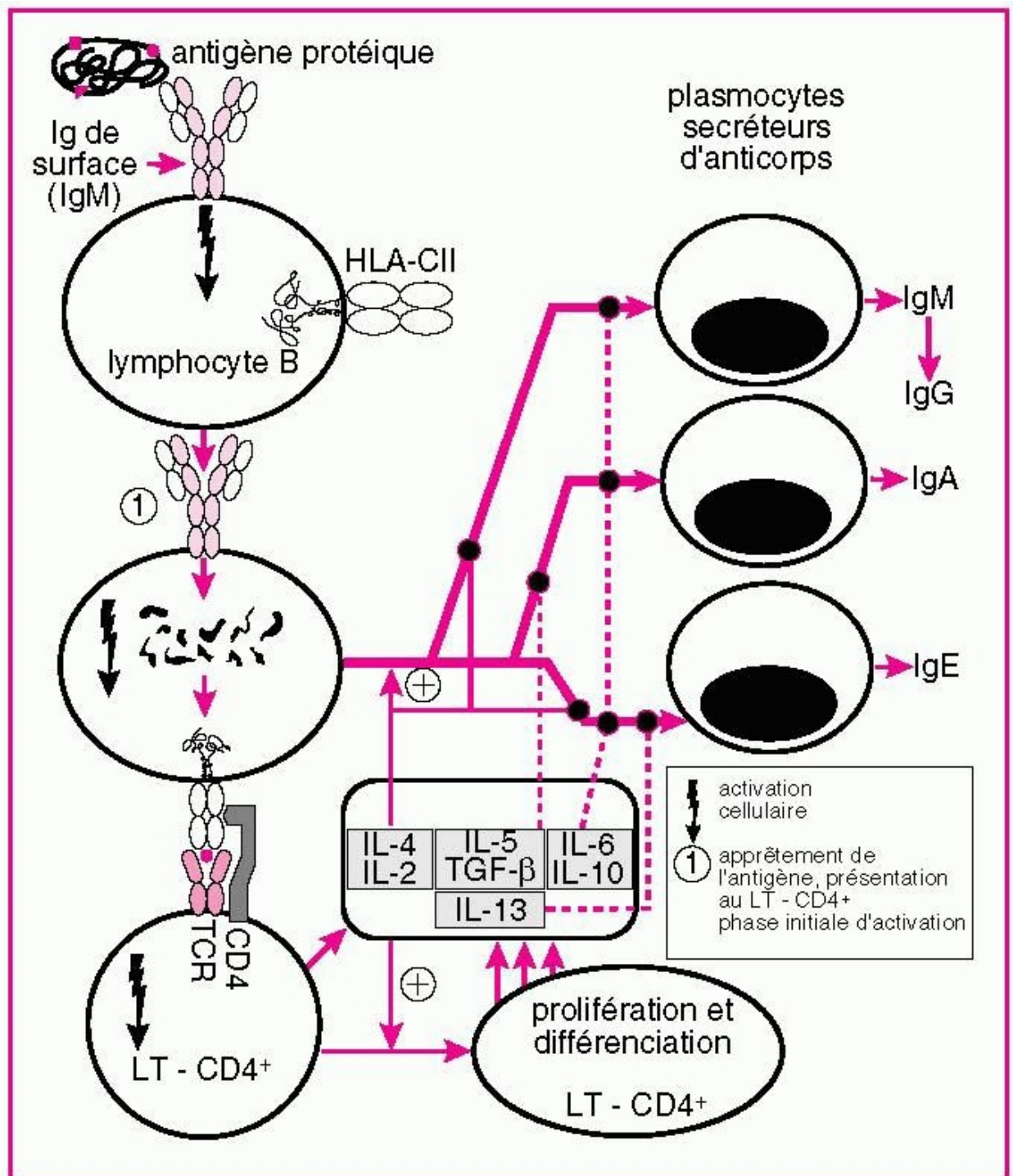


Figure 10.10 Coopération cellulaire dans la réponse à médiation humorale et commutation isotypique sous l'action des cytokines.

L'activation du lymphocyte B pour la production des IgG est sous le contrôle de l'IL-2, de l'IL-4 et de l'IL-10; pour la production des IgA sous le contrôle de l'IL-5, de l'IL-10 et du TGF-β; pour la production des IgE sous le contrôle de l'IL-4 et de l'IL-13. Dans tous les cas, la différenciation en plasmocytes sécrétant ces isotypes d'immunoglobulines est sous le contrôle des interleukines 6 et 10.

Ces isotypes circulants d'immunoglobulines diffèrent des IgM par la nature de leurs chaînes lourdes et par le fait qu'elles circulent sous la forme de

monomères. Les immunoglobulines contribuent à l'élimination de l'agent étranger de différentes façons. Elles peuvent se fixer sur l'antigène et induire l'activation du complément par la voie classique. Cette activation du complément aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire; celui-ci réalise un pore dans la membrane de la cellule ou du micro-organisme porteur de cet antigène et conduit à sa destruction. Par ailleurs, la fixation des immunoglobulines sur les microorganismes et l'activation de certains composants du complément à leur surface (en particulier le C3) augmentent les capacités de phagocytose des polynucléaires et macrophages (opsonisation). Enfin, les immunoglobulines en se fixant sur les déterminants antigéniques exprimés par les cellules cibles permettent à certaines cellules d'exercer leur activité cytotoxique. Cette cytotoxicité, dépendante de la fixation des immunoglobulines, est appelée ADCC pour *antibody dependant cell cytotoxicity*. Les cellules impliquées dans l'ADCC disposent à leur surface d'un récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines. L'activité ADCC est partagée par les polynucléaires, les macrophages, les plaquettes et certains lymphocytes (lymphocytes killer).

L'activation et la prolifération des lymphocytes B ainsi que la commutation isotypique (pour la production des différentes classes d'immunoglobulines) sont contrôlées par des cytokines.

Coopération cellulaire et réponse à médiation cellulaire

La réponse immunitaire à médiation cellulaire correspond à l'activation de lymphocytes T spécifiques de l'antigène, qui vont agir directement ou par l'intermédiaire de la libération de médiateurs.

L'activation de ces cellules effectrices se fait en plusieurs étapes. La première étape consiste en la reconnaissance par les lymphocytes T-CD4⁺ et T-CD8⁺ des déterminants antigéniques présentés par les CPA (macrophages, cellules interdigitées). Les déterminants antigéniques présentés sur les molécules de classe II sont reconnus par les lymphocytes T-CD4⁺, alors que les déterminants présentés sur les molécules de classe I sont reconnus par les lymphocytes TCD8⁺. La deuxième étape consiste en l'activation des lymphocytes T ayant reconnu les déterminants antigéniques à la surface du macrophage par un médiateur, l'IL-1, sécrétée par les CPA (Fig. 10.11). L'activation des lymphocytes T-CD4⁺ sous forme Th1 conduit à la sécrétion d'IL-2, de TNF-β et d'interféron-γ. L'IL-2 va amplifier l'activation des lymphocytes T-CD4⁺ Th1 selon un processus autocrine et l'activation des lymphocytes T-CD8⁺ par un processus paracrine. L'IL-2 et l'interféron-γ vont contribuer à la prolifération, l'activation et la différenciation des LTCD8⁺ en LT cytotoxiques.

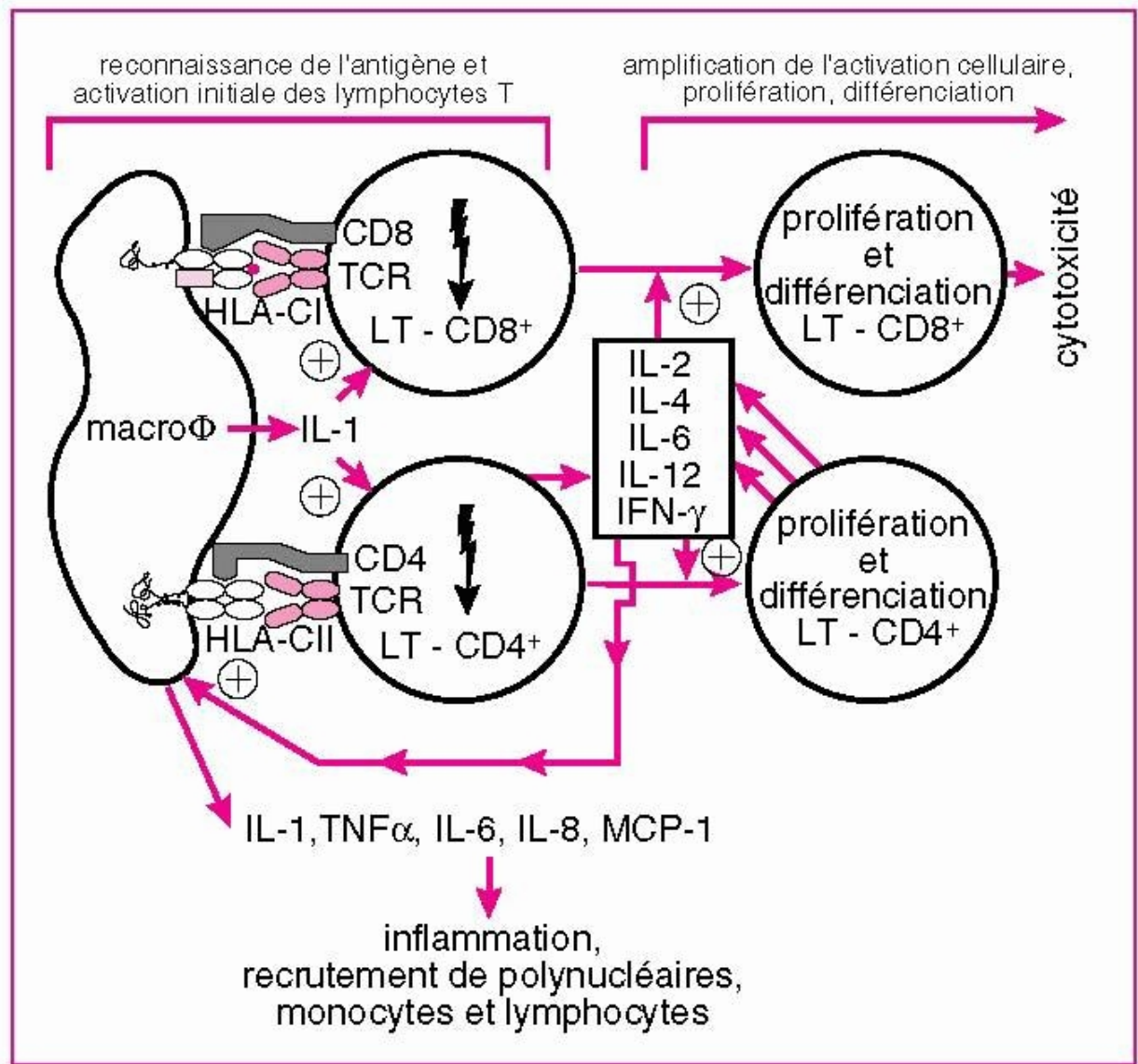


Figure 10.11 Coopération cellulaire et réponse à médiation cellulaire.

La réponse à médiation cellulaire nécessite la coopération entre CPA, LT-CD4⁺ et LT-CD8⁺.

La cytotoxicité des LTCD8⁺ s'exerce vis-à-vis des cellules cibles présentant à leur surface les déterminants antigéniques identiques à ceux présentés par les CPA. Ces déterminants sont présentés sur les molécules HLA de classe I. Ils sont reconnus selon un mécanisme de reconnaissance identique, à celui précédemment décrit, mais qui aboutit dans ce cas à la libération par les lymphocytes TCD8⁺ de protéines qui, à la manière du complexe d'attaque membranaire du complément, vont perforer ou désorganiser la membrane des cellules cibles et provoquer leur mort. Cette action des lymphocytes T-CD8⁺ est appelée «coup létal»; elle ferait intervenir la libération de perforine et/ou de granzymes. Les cellules cibles éliminées de cette manière sont par exemple des cellules infectées par un virus. Leur destruction contribue à limiter la dissémination de l'infection virale. Par ailleurs, l'interféron-γ, l'IL-2 et l'IL-12 sécrétée par les CPA vont participer à l'activation d'un autre type de lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes NK (*natural killer*). Ces

lymphocytes NK sont aussi capables de lyser des cellules infectées par un virus en libérant à leur contact de la perforine.

Les lymphocytes cytotoxiques sont les LT-CD8⁺ activés et les lymphocytes NK. Ils agissent en libérant la perforine qui agit de façon similaire au complexe d'attaque membranaire du système du complément pour induire la lyse cellulaire avec l'aide des granzymes libérés par les LT-CD8⁺ et du TNF- α libéré par les lymphocytes NK.

Les lymphocytes T-CD4⁺ activés peuvent interagir avec les macrophages au niveau du foyer infectieux. La sécrétion d'interféron- γ et de TNF- β augmente les capacités de lutte antimicrobienne des macrophages. De plus, les macrophages activés par l'interféron- γ sécrètent d'autres médiateurs: l'interleukine 8 et des chémokines (MCP-1, MCP-2, MIP-1, MIP-2...). Ces médiateurs attirent d'autres monocytes et lymphocytes T qui vont venir amplifier la réaction initiale et créer un infiltrat inflammatoire de cellules immunocompétentes participant à l'élimination de l'agent étranger.

Les lymphocytes T-CD4⁺ peuvent activer les macrophages.

Implication des molécules «CD» dans la coopération cellulaire

Comme toute cellule, les CPA et les lymphocytes expriment à leur membrane des molécules de communication intercellulaire. Les molécules «CD», pour *cluster of differentiation* ou encore «classes de différenciation», désignent des molécules de communication exprimées sur la membrane cellulaire qui ont été identifiées à l'aide d'anticorps produits contre les leucocytes humains. Ces molécules jouent un rôle essentiel dans le développement des réponses immunitaires spécifiques en contribuant à la stabilisation des contacts entre les cellules du système immunitaire ou à la transmission des signaux d'activation cellulaire. Dans les paragraphes précédents, certaines molécules «CD» ont été évoquées: CD4, CD8, intégrines, sélectines. Pour illustrer l'importance de ces molécules, nous allons décrire brièvement leurs rôles dans la coopération CPA-LT et LB-LT-CD4⁺.

Les molécules «CD» sont des molécules de communication intercellulaire qui stabilisent les contacts entre les cellules du système immunitaire ou qui interviennent dans la transmission des signaux d'activation cellulaire.

L'interaction TCR/BCR avec les complexes peptide-molécules HLA-CI ou CII est de faible affinité et doit être renforcée par des molécules de membrane complémentaires. Dans le cas des interactions CPA-LT, les molécules CD4 et CD8 jouent un rôle stabilisateur essentiel en se fixant spécifiquement sur un site monomorphe des molécules HLA de classe II pour le CD4 et de classe I pour le CD8 (Fig. 10.8). Elles imposent ainsi la reconnaissance des complexes peptide-HLA-CII par les LT-CD4⁺ et des complexes peptide-HLA-CI par les LT-CD8⁺. La stabilisation des interactions CPA-LT est aussi assurée par des récepteurs d'adhérence exprimés à la fois sur les CPA et les LT (complexes CD54 et B7, exprimés par les CPA, qui interagissent respectivement avec les complexes CD11a/CD18 et CD28, exprimés par les LT).

D'autres molécules «CD» jouent un rôle dans la transmission des signaux

d'activation des LT. Ainsi, c'est le complexe moléculaire CD3 associé de façon non covalente au TCR qui est responsable de la transmission des signaux d'activation cellulaire lors de la reconnaissance par le TCR d'un peptide présenté par les CPA. En effet, la partie cytoplasmique des chaînes ($\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$) du TCR sont incapables de transmettre un signal d'activation. D'autres molécules «CD» interviennent dans la régulation du signal d'activation. Les plus importantes sont CD28, qui constitue le second signal nécessaire à la production d'IL-2 par les LT-CD4⁺, et CD45 (*leukocyte common antigen*), qui est nécessaire à la transduction des signaux par les TCR et les BCR. Pour agir, CD28 doit se lier à deux molécules «CD» ligands exprimées sur les CPA: B7 (CD80-CD86).

Pour ce qui concerne la coopération LB-LT-CD4⁺, la reconnaissance par le TCR des LT-CD4⁺ des peptides présentés sur les molécules HLA-CII du LB est renforcée par la fixation de CD4 sur ces dernières. Les molécules «CD» du LB sont: CD22 et le complexe CD19/CD21. Ces molécules jouent un rôle important en délivrant un cosignal d'activation au LB. Les autres molécules «CD» importantes pour l'activation des LB sont B7 et CD40 qui vont reconnaître des molécules CD exprimées par les LTCD4⁺: CD28 et CD40-L. B7 interagit avec CD28 et CD40 interagit avec CD40-L. À l'instar des interactions CPA-LT, l'interaction LB-LT est renforcée par les récepteurs d'adhérence exprimés à la fois sur les LB et les LT-CD4⁺ (complexe CD11a/CD18).

Mémoire immunitaire

Lors du développement d'une réponse immunitaire spécifique d'un antigène, les phénomènes de coopération cellulaire conduisent à la prolifération et à la différenciation des lymphocytes T et B spécifiques des déterminants antigéniques portés par l'antigène étranger. Cette prolifération aboutit à la formation de clones de LB et de LT (voir « Sélection clonale »). Une partie des cellules de ces clones ne va pas se différencier en cellules effectrices de la réponse immunitaire (plasmocytes ou LT cytotoxiques) mais devenir des cellules mémoires quiescentes. Ces cellules vont circuler en permanence par les courants lymphatique et sanguin. Lors de la réintroduction de l'antigène (réponse secondaire), l'organisme disposera d'une population de cellules prêtes à se transformer en cellules effectrices capables d'assurer une protection efficace, rapide et durable.

De plus, l'efficacité de la réponse humorale secondaire est majorée par la prolifération préférentielle des clones B exprimant des Ig de membrane (BCR) de forte affinité pour les déterminants antigéniques de l'antigène étranger.

La mémoire immunitaire est liée à la formation de cellules T et B, mémoires quiescentes spécifiques d'un déterminant antigénique lors du développement d'une réponse immunitaire protectrice.

Apprentissage du soi et du non-soi

L'une des caractéristiques essentielles du système immunitaire est de pouvoir distinguer le soi du non-soi. L'immunité spécifique contribue en effet au maintien de l'intégrité de chaque individu en éliminant les substances qui lui sont

étrangères: le non-soi. Il faut qu'elle soit également capable d'épargner les tissus sains, donc de tolérer les propres structures de l'individu: le soi. L'acquisition d'une tolérance du soi est le résultat de l'élimination ou de l'inactivation des LT et LB susceptibles d'interagir avec le soi (lymphocytes autoréactifs).

L'apprentissage du soi et du non-soi se déroule pour l'essentiel au cours de la vie fœtale selon un double processus de sélection positive et négative des lymphocytes T et B.

Pour les lymphocytes T, ces phénomènes de sélection ont lieu dans le thymus. Seuls les lymphocytes T, qui sont capables d'interagir avec les molécules HLA de l'individu (HLA autologues) donc de reconnaître un peptide antigénique présenté sur ces molécules, peuvent poursuivre leur maturation thymique. La restriction syngénique est la conséquence de cette sélection positive des seules cellules T qui sont efficaces pour reconnaître ultérieurement dans les organes lymphoïdes périphériques des antigènes eux-mêmes présentés par les cellules du système immunitaire de l'individu.

De plus, les lymphocytes T qui expriment des TCR de forte affinité pour des antigènes du soi (auto-antigènes), notamment les molécules HLA, vont être éliminés. Ces auto-antigènes sont présentés à la surface des cellules épithéliales thymiques. Cette sélection négative permet d'éliminer les cellules T potentiellement dangereuses puisque susceptibles de s'activer et d'induire le développement de réponses dirigées contre les structures propres de l'individu (réactions auto-immunes).

Pour ce qui concerne les cellules B, les mécanismes qui concourent à la sélection des lymphocytes B lors de leur maturation médullaire sont mal connus.

Retour au début

Lectures conseillées

Amigorena S. Transport intracellulaire des molécules de classe II du CMH. Med Sci, 1995;11:661-668.

Bahram S. Transporteurs de peptides et présentation de l'antigène. Med Sci, 1993;9:1204-1213.

Carnaud C. Les coopérations cellulaires dans les réponses immunes. Rev Prat, 1994;44:13-19.

Charron D, Khalil I. Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme: le système HLA. Rev Prat 1994;44:20-27.

Clot J. Immunité anti-infectieuse. Rev Prat, 1994;44:2505-2512.

Hérol C, Elhabazi A, Bensussan A., et al. Implications des molécules «CD» dans la transmission des signaux d'activation des lymphocytes T. Med Sci, 1995;11:669-680.

Jentsch S, Schlenker S. Selective protein degradation: a journey's end within the proteasome. Cell, 1995;82:881-884.

Kovacsovics-Bankowski M, Rock KL. A phagosome-to-cytosol pathway for exogenous antigens presented on MHC class I molecules. Science, 1995;267:243-246.

Levy Y. Généralités sur la réponse immunitaire. Rev Prat, 1994;44:1689-1694.

Moreau JF, Dechanet-Merville J, Taupin JL. Cellules T et immunité cellulaire. Rev Prat 2000;50:2183-2193.

Pelletier L, Bellon B, Druet P. Cytokines et réponse immune. Rev Prat, 1993;43:536-546.

Rabourdin-Combe C, Bertolino P, Carin-Laurens V et al. La présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Med Sci, 1991;7:674-680.

Revillard JP. Immunologie. Bruxelles, DeBoeck Université. 1994

Richard Y, Galanaud P. Signaux de la coopération T-B et production d'anticorps. Med Sci 1995;11:691-702.

Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system: actions and mechanisms of action. TINS, 1995;18:130-136.

Schmitt C, Fermanand JP. Immunoglobulines. Rev Prat, 1994;44:395-402.

Shanley TP, Warner RL, Ward PA. The role of cytokines and adhesion molecules in the development of inflammatory injury. Mol Med Today, 1995;40-45.

Sterkers G, Pirenne-Ansart H, Eljaafari-Corbin A et al. Le système immunitaire à la naissance: entre l'apprentissage du soi et du non-soi. Med Sci, 1993;9:307-315.

Questions

NA

1. Parmi les éléments suivants, quels sont ceux qui peuvent jouer le rôle d'opsonine?

- [A] immunoglobuline G (IgG)
- [B] anaphylatoxines (C3a, C4a, etc.)
- [C] composant C3b du complément
- [D] bradykinine
- [E] lactoferrine

Afficher la réponse

1: A, C

2. Parmi les éléments suivants, quels sont ceux qui peuvent activer le système du complément par la voie alterne ?

- [A] anticorps circulant
- [B] anticorps fixé sur un antigène
- [C] endotoxine bactérienne
- [D] surface d'une cellule infectée par un virus
- [E] phagocytose d'un antigène

Afficher la réponse

2: C, D

3. Parmi les médiateurs suivants de l'inflammation, quels sont ceux qui sont néoformés et de nature phospholipidique ?

- [A] histamine
- [B] leucotriène B₄
- [C] interleukine 1-β
- [D] paf-acéther
- [E] neurokinines

Afficher la réponse

3: B, D

4. Parmi les cellules phagocytaires suivantes, quelle est celle qui joue le rôle de cellule présentatrice de l'antigène dans les ganglions ?

- [A] polynucléaire neutrophile
- [B] histiocyte
- [C] cellule de Kupffer
- [D] cellule de Langerhans
- [E] cellule interdigitée

Afficher la réponse

4: E

5. Parmi les cellules suivantes, quelles sont celles capables d'apprêter un antigène et de le présenter à un lymphocyte T CD4⁺ (T auxiliaire) ?

- [A] lymphocyte T CD4⁺
- [B] lymphocyte T CD8⁺
- [C] lymphocyte B
- [D] macrophage
- [E] polynucléaire neutrophile

Afficher la réponse

5: C, D

6. Parmi les propositions suivantes concernant le CD4, identifiez celles qui sont exactes:

- [A] est un marqueur des lymphocytes T auxiliaires
- [B] est un marqueur des lymphocytes T cytotoxiques

[C] se fixe sur les molécules HLA de classe II

[D] se fixe sur les molécules HLA de classe I

[E] participe à la reconnaissance de l'antigène

Afficher la réponse

6: A, C

7. La présentation des antigènes aux lymphocytes T CD8+ requiert principalement:

[A] des présentoirs HLA de classe I

[B] des présentoirs HLA de classe II

[C] une dégradation de l'antigène par les protéasomes

[D] la dégradation de la chaîne li

[E] l'intervention des transporteurs de peptides

Afficher la réponse

7: A, C, E

8. Identifiez les propositions exactes concernant le récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TCR) ?

[A] est composé de 2 chaînes α et β

[B] peut reconnaître 2 déterminants antigéniques

[C] requiert le CD3 pour activer les lymphocytes T

[D] est stabilisé par l'association à la β 2-microglobuline

Afficher la réponse

8: A, C

9. Quel est l'isotype d'immunoglobuline produit lors d'une réponse primaire ?

[A] IgA

[B] IgD

[C] IgE

[D] IgG

[E] IgM

Afficher la réponse

9: E

Réponses

NA

1: A, C

2: C, D

3: B, D

4: E

5: C, D

6: A, C

7: A, C, E

8: A, C

9: E

Chapitre 11 Hémostase et Endothélium Vasculaire

Michel R. Boisseau

INTRODUCTION

On définit l'hémorragie comme l'extravasation du sang hors de l'arbre vasculaire, quel que soit son niveau, qu'elle soit provoquée par une effraction ou d'allure spontanée. L'hémostase correspond aux mécanismes qui permettent l'arrêt de la fuite du sang hors des vaisseaux. De nombreux mécanismes interviennent; ils sont soumis à une régulation précise qui met en jeu:

- l'activation de facteurs de la coagulation d'origine plasmatique mais également vasculaire;
- des cellules sanguines circulantes et principalement les plaquettes sanguines;
- la paroi vasculaire.

Les parois des microvaisseaux comme des macrovaisseaux développent une action ambivalente: tout d'abord *antithrombosante* la paroi peut, en dehors même d'un contexte hémorragique, devenir *thrombosante*. Cette régulation est réalisée principalement par le *tissu endothélial* dont les fonctions, très nombreuses et présentes sur une surface considérable, permettent d'assimiler ce tissu endothélial à un organe fonctionnel, semblable à une glande exo-endocrine présente et importante dans tous les secteurs de l'organisme.

La *dysrégulation de l'hémostase* peut conduire à deux situations paradoxalement opposées:

- tout d'abord la propension hémorragique, habituellement par le fait de déficits congénitaux ou acquis d'une des composantes du mécanisme de l'hémostase;
- par ailleurs des processus thrombotiques, du fait de l'activation de l'hémostase et/ou du déficit de son inhibition. De tels phénomènes surviennent essentiellement sur un vaisseau altéré, comme en particulier la plaque athéroscléreuse.

L'hémostase peut être dangereuse car elle est à la base du phénomène de thrombose, surtout pendant la deuxième partie de la vie.

Retour au début

HÉMOSTASE

Grands domaines de l'hémostase

La figure 11.1 représente la disposition des grands domaines de l'hémostase sur l'arbre vasculaire. Lorsque l'effraction concerne seulement les microvaisseaux superficiels, qui constituent de larges réseaux au niveau des revêtements (peau, muqueuses, méninges), le mécanisme de l'hémostase primaire suffit à arrêter l'hémorragie. Il implique les plaquettes sanguines et un mécanisme de vasoconstriction de la paroi du microvaisseau. Ce mécanisme devient

insuffisant dans le cas de plaies plus profondes, et le phénomène de coagulation procède à la mise en place d'un caillot, constitué à la fois de manières interne et externe par rapport à la paroi du vaisseau. Enfin, le processus de fibrinolyse permet de déterger le caillot, dans les heures et jours qui suivent son apparition.

L'inflammation, dont les processus sont très voisins de ceux de l'hémostase, restaure secondairement la paroi lésée.

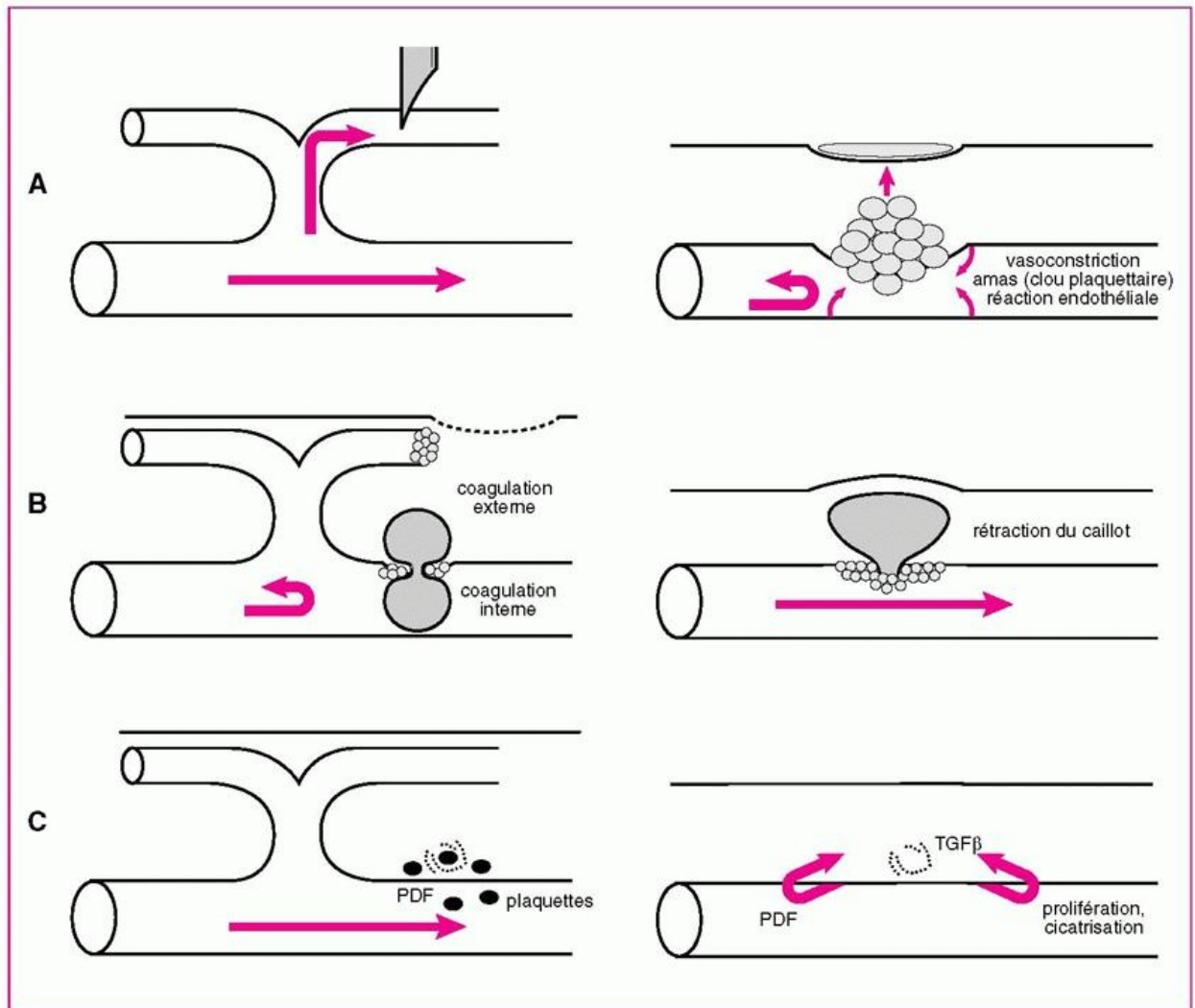


Figure 11.1 Mise en place de l'hémostase. A. l'hémostase primaire: le vaccinostyle du temps de saignement ne blesse que les microvaisseaux superficiels. B. coagulation: la blessure d'un vaisseau de gros calibre nécessite le processus de coagulation plasmatique. C. fibrinolyse: la fibrine intravasculaire disparaît; prolifération cellulaire et inflammation cicatrisent le vaisseau. PDF: produits dérivés de la fibrine

Hémostase primaire

Mise en jeu

Le déclencheur de l'hémostase primaire est l'apparition d'une solution de continuité au niveau de l'endothélium vasculaire, car elle met le sous-

endothélium thrombogène au contact du sang. Celui-ci agit sur les plaquettes sanguines par l'intermédiaire de l'assemblage que constituent microfibrilles-collagène-facteur Willebrand (vWF: *von Willebrand Factor*); par ailleurs, le sous-endothélium thrombogène contient du facteur tissulaire (système extrinsèque de la coagulation) en abondance et permet ainsi la génération de thrombine. Les causes d'effraction de l'endothélium peuvent être traumatiques: elles touchent très fréquemment les parois de revêtement et l'oblitération des ruptures vasculaires s'opère continuellement à l'aide des plaquettes; ces effractions peuvent également être d'origines infectieuses, toxiques ou chimiques, voire spontanées. La déhiscence endothéliale apparaît en particulier au cours de certaines thrombopénies. La solution de continuité entraîne l'apparition de gouttes de sang sur le revêtement (pétéchies) dont le rassemblement en nappe constitue le purpura cutané.

Au total, le rôle du sous-endothélium est fondamental pour l'attraction plaquettaire qu'il développe et le début de la coagulation qu'il provoque.

Action des deux composantes de l'hémostase primaire

Réaction vasculaire: vasoconstriction

Le microvaisseau lésé se contracte pour réduire sa lumière. L'oblitération du vaisseau deviendra complète grâce à un amas surajouté de plaquettes. Ainsi, l'hémostase des microvaisseaux est essentiellement vasculoplaquettaire, la coagulation plasmatique n'y conserve qu'un rôle très limité.

Les inducteurs de la vasoconstriction sont d'une part plaquettaires: thromboxane A_2 (TxA_2) et sérotonine (5-HT), d'autre part plasmatiques: apparition de noradrénaline et de Ca^{2+} (plasmatique) au niveau du sous-endothélium. La disparition de la sécrétion de NO, monoxyde d'azote (vasodilatateur), intervient probablement aussi. Tous ces inducteurs vasoconstricteurs provoquent l'activation de la voie des phospho-inositosides et la mobilisation de calcium au niveau des cellules musculaires lisses de la média: celles-ci se contractent alors en anneau.

Amas occlusif plaquettaire

Plaquettes

Les plaquettes sanguines sont au nombre de 150 à 300000 par ml, circulant sous la forme de particules anucléées de 2,5 à 4 μm de diamètre. Leur vie sanguine est de 8 à 10 jours et s'achève par leur disparition dans les parois microvasculaires au cours de l'hémostase primaire, à moins qu'elles ne soient phagocytées par les macrophages dans la rate. Elles sont originaires d'une cellule géante de la moelle hématopoïétique: le mégacaryocyte, qui leur donne naissance par la fragmentation de son cytoplasme. La microscopie électronique (Fig. 11.2) montre que leur forme circulante est lisse grâce à la présence d'une activité actine-myosine qui permet l'étirement des membranes par des microtubules. À l'intérieur, le cytoplasme est pourvu de grains et d'un système canalaire ouvert à l'extérieur. Par leurs contenus respectifs, ces grains jouent des rôles déterminants à différents niveaux des différents stades de l'hémostase.

Ces grains sont de deux sortes: grains denses et grains α. Les *grains denses* contiennent de l'ADP et du Ca^{2+} , ainsi que de la sérotonine. Les *grains α* correspondent à des zones de stockage importantes, et sont remarquables par leur richesse en substances aptes à toute une série de fonctions. Les membranes sont constituées de *phospholipides* dont l'agencement de l'intérieur vers l'extérieur respecte une asymétrie particulière, et de glycoprotéines transmembranaires: les *récepteurs plaquettaires*.

Fonctions plaquettaires

L'adhésion plaquettaire (Fig. 11.3) .

Le sous-endothélium thrombogène offre aux plaquettes un *composant fibrillaire* fait de collagène et de microfibrilles. À la surface de ce composant se situe le *facteur Willebrand* (vWF: *von Willebrand Factor*) d'origine endothéliale, glycoprotéine plasmatique composée de multimères de poids moléculaires progressivement élevés. Les plaquettes adhèrent à ces composants par un récepteur: la *glycoprotéine I_b* . Cette liaison est déterminante, mais comme le décrit la figure 11.3 , d'autres structures peuvent être mises en jeu (cinq récepteurs d'adhésion). Ce phénomène d'adhésion est extrêmement rapide et s'opère en quelques fractions de seconde. Ainsi, le sous-endothélium est rapidement recouvert par un tapis plaquettaire.

L'adhésion est étroitement liée à l'*activation plaquettaire*: provoquée d'un côté par la composante fibrillaire associée au vWF, et de l'autre par la thrombine qui est générée au même moment au niveau du sous-endothélium (voie extrinsèque). D'autres substances sont également activatrices: l'ADP des plaquettes elles-mêmes, la noradrénaline, l'ADP des globules rouges, l'acide arachidonique, certaines prostaglandines, des toxines bactériennes.

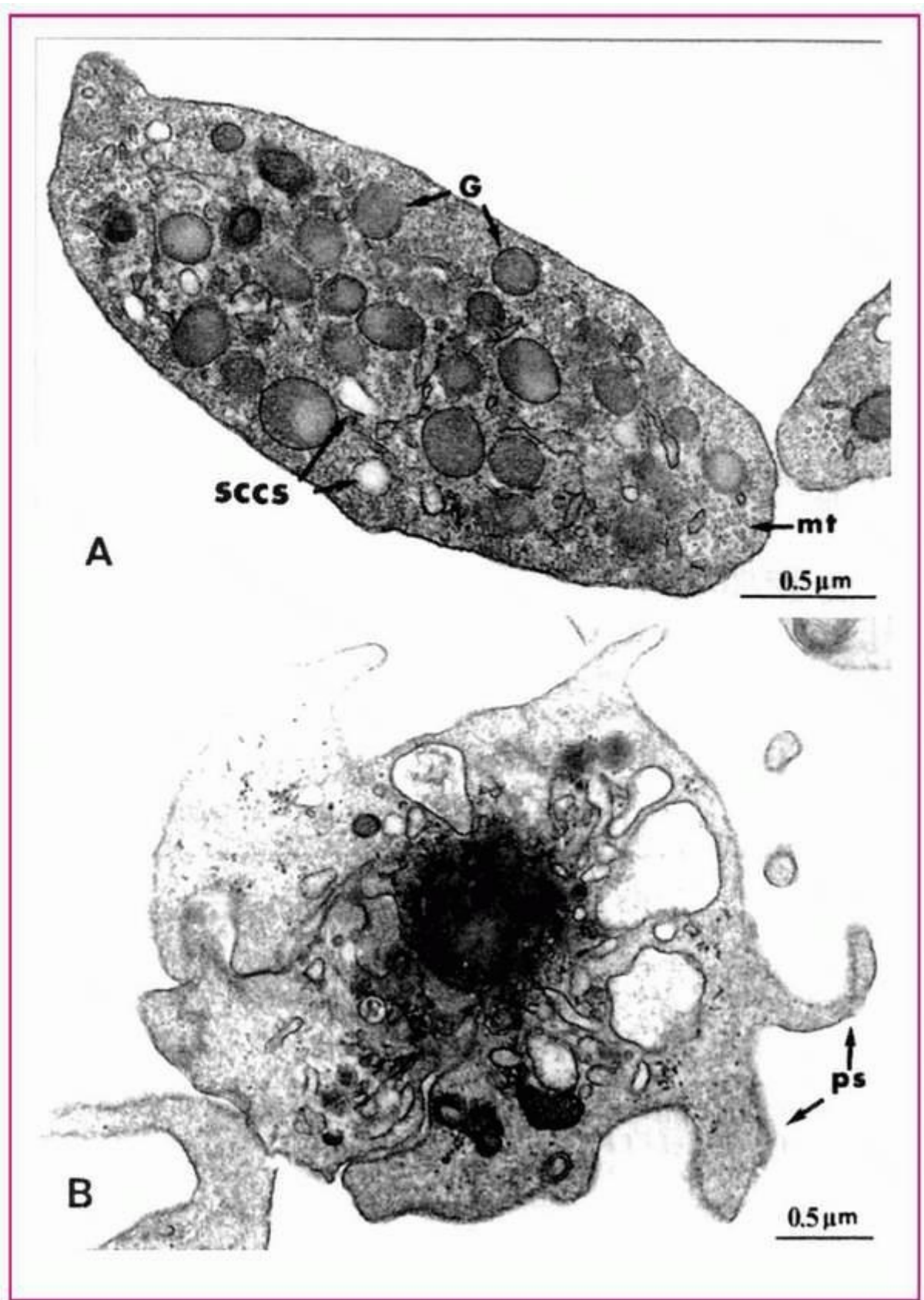


Figure 11.2 Microscopie électronique: la plaquette sanguine. A. G: granules plaquettaires; mt: microtubules; SCCS: système canalaire de communication à la surface. B. image d'activation et de release plaquettaire; ps: pseudopodes.

La biochimie de l'activation est dominée par la synthèse intraplaquettaire de prostaglandines. La figure 11.4 montre qu'au cours de l'activation plaquettaire, la phospholipase A₂ permet la libération d'acide arachidonique, et que la cyclooxygénase permet la synthèse d'endoperoxydes, PGE₂ et PGH₂. La thromboxane-synthétase fait apparaître le TxA₂.

Le TxA₂ est la substance la plus agrégante et la plus vasoconstrictive présente au cours de ces phénomènes. Il s'établit un équilibre entre l'activation de la coagulation et l'activité opposée de la paroi qui produit la prostacycline (ou PGI₂) vasodilatatrice et anticoagulante.

Le TxA₂, après fixation sur ses propres récepteurs intraou extraplaquettaires, mobilise du Ca²⁺ qui entraîne à son tour le relargage et l'activation du récepteur de l'agrégation (GP_{IIb/IIIa}). L'adhésion-activation implique donc la thrombine générée dans le sous-endothélium (qui est le principal inducteur des plaquettes au cours de la maladie athéroscléreuse), l'ADP et le TxA₂ plaquettaires. Les récepteurs GP_{IIb/IIIa} deviennent alors immédiatement disponibles.

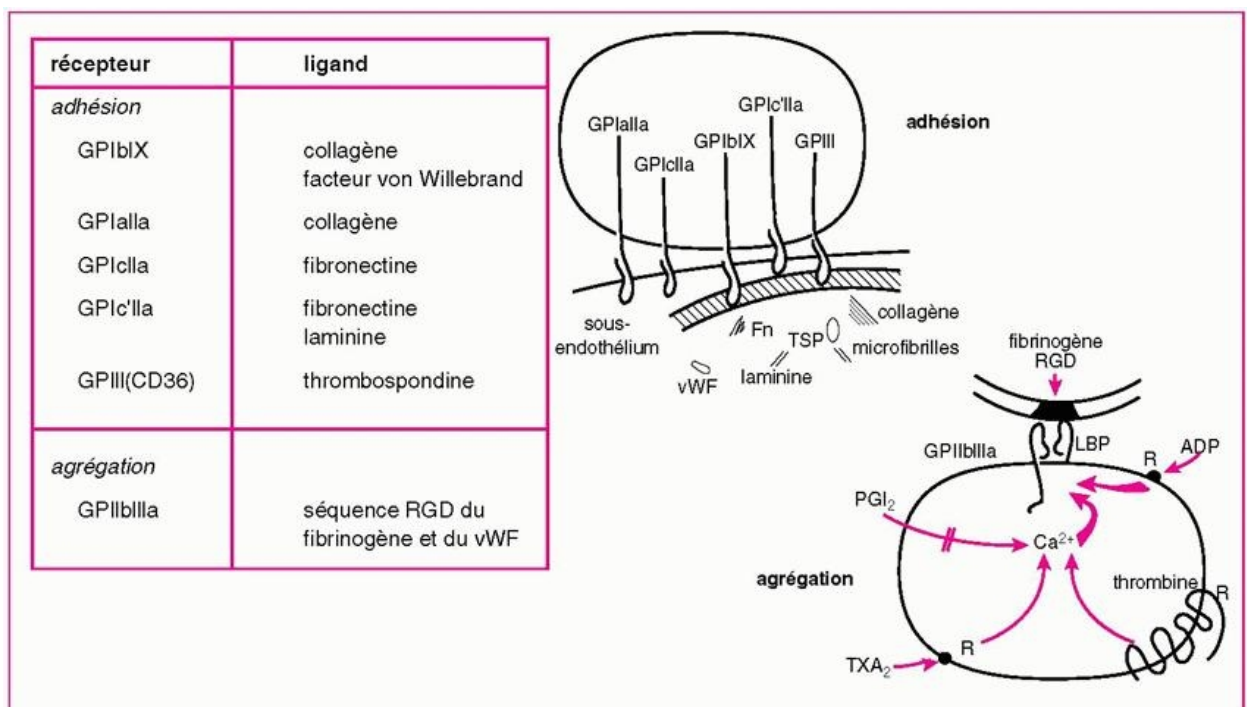


Figure 11.3 Récepteurs plaquettaires d'adhésion et d'agrégation; GP: récepteurs transmembranaires de l'adhésion plaquettaire; vWF: facteur Willebrand; LPB: ligand binding pocket; RGD: séquence Arg-Lys-Asp; R: récepteur.

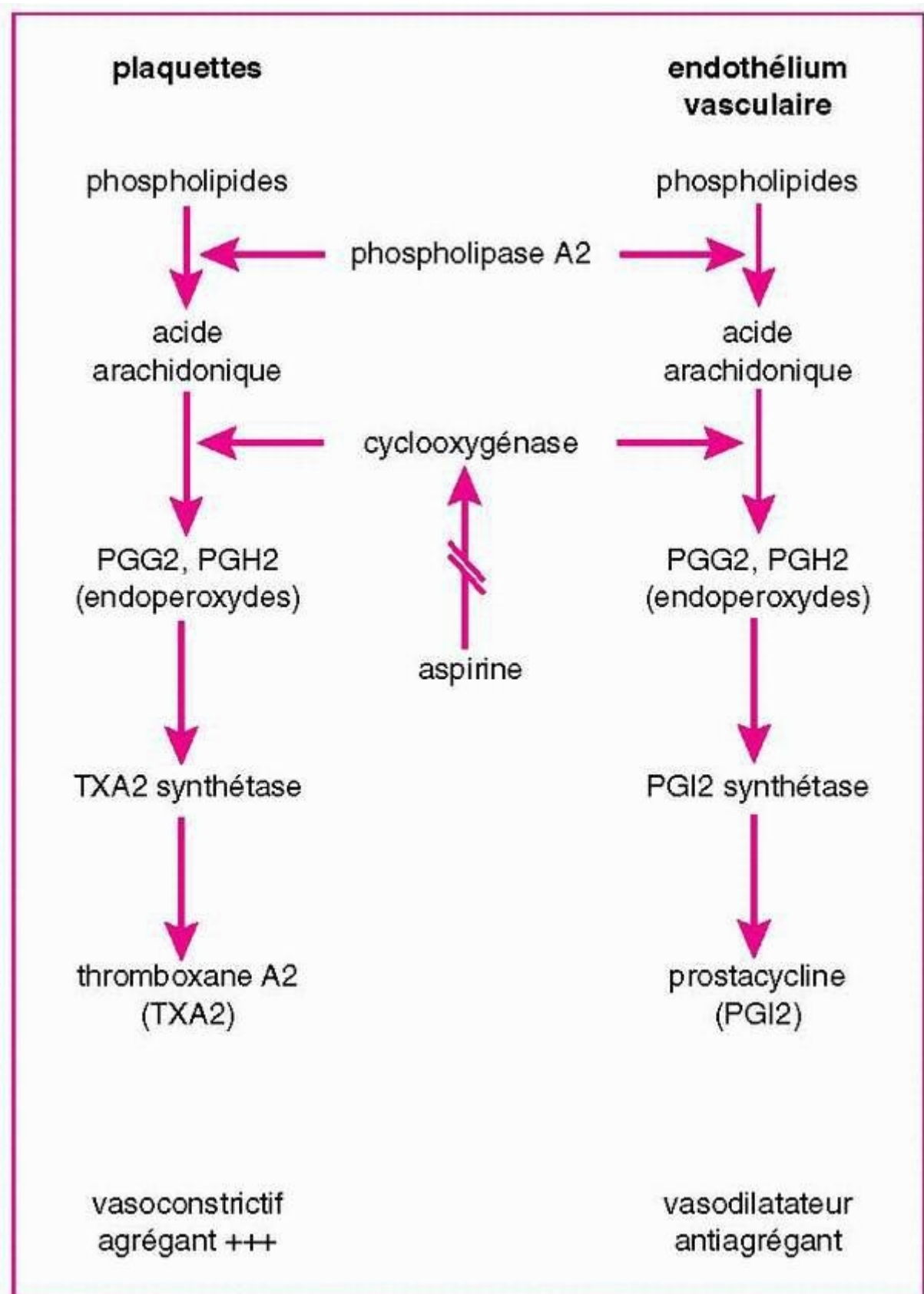


Figure 11.4 Métabolisme des prostaglandines.

Changement de forme.

Dès le début de l'activation, des plaquettes changent de forme, projettent des

dendrites et concentrent leurs granules (Fig. 11.2).

Agrégation.

Les plaquettes activées se regroupent en amas de plus en plus volumineux, parfois visibles à l'œil nu. La biochimie de l'agrégation implique essentiellement l'ouverture de la poche du *récepteur* $GP_{IIb/IIIa}$, en présence d'ADP et de Ca^{2+} (provenant surtout des grains très denses).

La cupule réalisée par le $GP_{IIb/IIIa}$, ou *Ligand Binding Pocket* (LBP) se lie à la séquence RGD (Arg-Lys-Asp) du fibrinogène plasmatique (Fig. 11.3). Les ponts de fibrinogène se mettent en place et associent les plaquettes. Ce mécanisme est le plus couramment observé dans les conditions de l'hémostase primaire. Le LBP peut toutefois se lier également au vWF dans certaines conditions de flux sanguin à vitesse de cisaillement élevée et de forte turbulence, apparaissant par exemple au niveau des plaques athéroscléreuses des gros vaisseaux artériels.

Sécrétion plaquettaire (release).

En même temps que se forment les agrégats, les plaquettes sécrètent le contenu de leurs grains par leur système canalaire. Les *grains très denses* libèrent ainsi de l'ADP et du Ca^{2+} , aboutissant à un phénomène d'auto-accélération de l'agrégation plaquettaire. De plus, les *granules α* (Tab. 11.1) apportent tout un ensemble de matériaux qui permettent à la fois l'adhésion et l'agrégation de nouvelles plaquettes; mais également des éléments propres au développement de la coagulation et de l'inflammation. Certains facteurs de croissance sont aussi présents, pénètrent dans la paroi et en induisent la réparation (facteurs de croissance comme le PDGF: *Platelet Derived Growth Factor*).

1- Granules très denses

ADP

Sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT)

Calcium (Ca^{2+})

2- Granules α

a)

protéines de la coagulation

Fibrinogène

Facteur V

Kininogène de haut poids moléculaire (KHPM)

Protéine S

Facteur XI

PAI-1

C1 inhibiteur

b) *récepteurs de l'adhésion plaquettaire et leucocytaire*

Fibrinogène

vWF

Fibronectine

Vitronectine

Thrombospondine

P-sélectine (CD62P)

c) *Facteurs de croissance*

PDGF: *platelet derived growth factor* stimule les cellules musculaires lisses et les fibroblastes

TGF γ : *transforming growth factor*

PF $_4$: facteur plaquettaire 4, neutralise l'héparine

Au cours de la sécrétion, tous ces produits diffusent dans et autour des plaquettes et se lient à des *récepteurs spécifiques* présents tant sur les plaquettes productrices ou nouvelles que sur les cellules endothéliales et musculaires lisses des zones voisines. C'est ainsi que le TxA $_2$ peut se fixer sur des récepteurs (qui lui sont propres) des cellules musculaires lisses de la paroi coronaire et provoquer alors un angor par vasoconstriction.

Activité procoagulante des plaquettes.

Au cours de la sécrétion, les plaquettes font apparaître des phospholipides coagulants: d'une part sur leurs propres membranes, mais également en libérant des microparticules phospholipidiques dans le sang circulant. Il s'agit du *facteur plaquettaire 3 (FP3)*, essentiellement la phosphatidyl-sérine (PS), qui servira de support d'accueil à la coagulation plasmatique.

Facteurs limitants.

Des fibres de fibrine s'entremêlent aux agrégats et s'organisent en faisceaux qui sont liés aux membranes plaquettaires. C'est ainsi qu'est limité puis stoppé l'accroissement de l'agrégat. Les plaquettes se contractent ensuite à nouveau, réduisant ainsi le volume de l'ensemble fibrinoplaquettaire (*rétraction du caillot*). L'activation des plaquettes doit d'une part ne pas déborder les zones qu'elle est censée réparer, et d'autre part être accompagnée de phénomènes limitants pour éviter qu'elle ne s'emballe.

L'activation des plaquettes entraîne en même temps la genèse de prostacycline (PGI₂) par les cellules endothéliales des zones voisines qui ne sont pas lésées, d'autant que des endoperoxydes diffusent et sont actifs des deux côtés (Fig. 11.4). La PGI₂ est antiagrégante et vasodilatatrice, et elle tend à réduire le Ca²⁺ cytosolique. Un équilibre s'installe entre les activités des plaquettes et de la paroi, réalisant une *balance* hémostatique dite de Vane et Moncada.

Certains déficits héréditaires hémorragiques illustrent la physiologie de l'hémostase primaire: la maladie de Bernard et Soulier par un déficit en GP_{Ib}, la maladie de Glanzmann par un déficit en GP_{IIb/IIIa}, le déficit ou la dysfonction du vWF (maladies de Willebrand). L'aspirine inhibe la cyclo-oxygénase et la sécrétion plaquettaire, paralyse la cellule dans ses fonctions et elle est de ce fait utilisée en cardiologie pour cet effet anti-agrégant plaquettaire.

Exploration de l'hémostase primaire

Principes

Du fait de l'implication du *fibrinogène* dans les agrégats, il est nécessaire de connaître la concentration de ce facteur avant d'explorer l'hémostase primaire. L'appréciation globale de l'hémostase primaire est réalisée par l'effraction de petits vaisseaux à l'aide d'un vaccinostyle ou d'une lame de bistouri. L'analyse des différentes étapes peut être détaillée selon les nécessités de chaque contexte clinique.

Exploration globale: temps de saignement *in vivo* et *in vitro*

Deux méthodes permettent d'évaluer le bon déroulement général de l'hémostase. La méthode de *Duke* et celle d'*Ivy* permettent d'observer l'arrêt d'un saignement qui a été provoqué chez le patient: les lésions cutanées sont pratiquées par des moyens précisément préétablis afin qu'elles soient reproductibles et donc interprétables.

La *méthode de Duke* consiste à pratiquer une incision punctiforme sur le lobule de l'oreille à l'aide d'un vaccinostyle (Fig. 11.1), puis à mesurer le temps d'écoulement du sang qu'absorbe un papier buvard. Ce temps est normalement inférieur à cinq minutes. Cette épreuve est peu sensible. La *méthode d'Ivy* consiste à réaliser une incision horizontale de 1 cm de longueur et de 1 mm de profondeur à l'aide d'un appareil automatique muni de lames de bistouris, sur la face intérieure de l'avant-bras et au-dessous d'un brassard de tensiomètre gonflé à 4 cm de mercure. On note l'arrêt du saignement qui doit être inférieur à dix minutes. Une variante est la méthode d'Ivy 3 points; elle analyse les trois piqûres à l'avant-bras d'un vaccinostyle, dans les mêmes conditions que précédemment: le saignement dure normalement moins de six minutes. On peut aussi (laboratoires spécialisés) réaliser un «temps de saignement *in vitro*» à l'aide d'appareils où le sang du patient est perfusé sur des surfaces recouvertes principalement de facteur Willebrand. Un allongement du «saignement» artificiel permet de dépister des troubles de l'adhésion héréditaires (maladie de Willebrand) ou acquis (effet de l'aspirine).

Plaquettes sanguines

La *numération des plaquettes* est à la base de l'étude de l'hémostase primaire. Une valeur basse, ou thrombopénie, explique de nombreux troubles que l'on peut observer en clinique. Cette mesure est délicate et impose des vérifications sur frottis, surtout lorsque les mesures ont été réalisées sur des automates, car ceux-ci peuvent signaler de fausses thrombopénies provoquées en fait par l'anticoagulant EDTA qui agglomère les plaquettes *in vitro*.

Les fonctions plaquettaires peuvent être analysées étape par étape dans des laboratoires spécialisés, selon les impératifs d'un contexte clinique. L'agrégation est mesurée à l'aide d'un *agrégomètre* qui fait appel à l'analyse photométrique: elle évalue la formation des agrégats au cours d'une agitation continue.

Facteur Willebrand

Le vWF plasmatique peut être dosé par une méthode immunologique pondérale: le *vWF antigénique*. L'aspect fonctionnel de l'interaction plaquettes-vWF est étudié par l'*agrégation à la ristocétine* qui apprécie le *vWF:RC* (ristocétine cofacteur). *In vitro*, cet antibiotique n'entraîne une agrégation plaquettaire que lorsque le vWF est quantitativement et qualitativement normal et que la GP_{Ib} des plaquettes est normale. La ristocétine remplace *in vitro* le sous-endothélium; elle offre un moyen d'investigation des maladies de Willebrand.

Autres explorations

La *résistance capillaire*: peu utilisée, elle consiste à tester, au moyen d'une ventouse, la résistance des petits vaisseaux cutanés en notant l'apparition de pétéchies sous l'effet d'une dépression définie. La *rétraction du caillot* peut aussi être mesurée. Enfin, la *durée de vie plaquettaire, après marquage* des cellules du patient au $^{111}\text{Indium}$, est parfois utile au cours de certaines maladies pour vérifier la durée de vie des plaquettes (1/2 vie isotopique de 8 jours) et explorer les sites de séquestration et donc de destruction, comme la rate qui retient parfois les plaquettes marquées (séquestration splénique).

Coagulation plasmatique

Principes

La coagulation est caractérisée par l'élaboration d'un caillot de fibrine à partir du plasma. Ce phénomène consiste en la transformation du fibrinogène insoluble en un gel de fibrine.

La coagulation plasmatique se met en jeu (Fig. 11.1) sur les brèches vasculaires, lorsque l'hémostase primaire est insuffisante pour arrêter l'hémorragie, ou qu'elle est déjà activée dans le sang circulant.

La coagulation est la combinaison d'actions entre des zymogènes, des substrats et des cofacteurs. Les zymogènes sont des substances inactives, précurseurs d'enzymes que sont les sérines protéases (la sérine représentant le site actif). Le

facteur XIII n'est pas concerné: il est le zymogène d'une transpeptidase.

L'activation de la coagulation est donc une étape de départ importante. L'expérience de Wessler montre le rôle anticoagulant fondamental de l'endothélium: *in vivo*, la ligature d'un vaisseau, sans lésion de l'endothélium, ne s'accompagne pas de la formation d'un thrombus. La lésion endothéliale représente donc l'élément déclenchant le plus fréquent. Néanmoins un facteur pathologique intravasculaire peut déclencher la coagulation, des toxines en particulier (Sepsis).

Facteurs de la coagulation

Ils sont énumérés dans le tableau 11.2 . Quatre d'entre eux sont vitamine K-dépendants (II, VII, IX, X). L'acide glutamique entre dans la composition de ces protéines: un groupement carboxyl s'y greffe par l'entremise d'une carboxylase, en présence de vitamine K. Ceci conduit à l'élaboration de molécules d'acide γ -carboxyglutamique, indispensables pour la fixation de ces enzymes aux phospholipides par l'intermédiaire de ponts calciques (Fig. 11.5). En l'absence de vitamine K, les molécules ne sont pas fixées et n'ont pas d'activité biologique: c'est le principe de base du traitement par les antivitamines K.

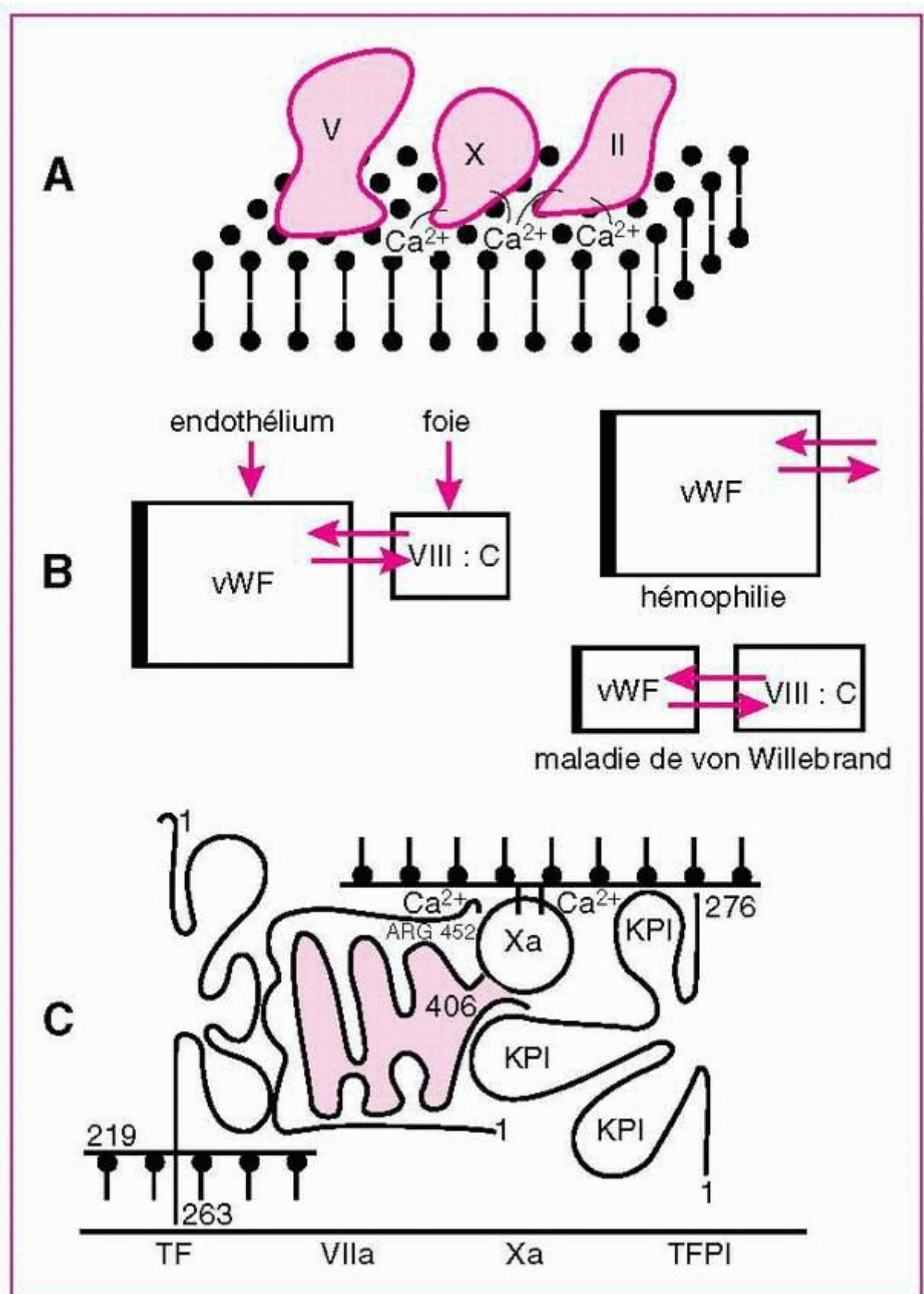


Figure 11.5 Représentations de complexes. A. prothrombinase; les sites γ -carboxyglutamiques permettent la fixation du II et du X sur les phospholipides (ponts Ca^{2+}); B. complexe vWF-VIII:C; le vWF, grosse molécule multimérique est porteuse du VIII:C; C. complexe quaternaire TF-VIIa-Xa-TFPI; l'activation du VII

en VIIa est due au clivage du pont peptidique Arg 152-Ile 153, ce qui développe une activité protéolytique sur le X; KPI: domaine de type Kunitz protease inhibitor.

Facteur	Rôle	Produit final	Lieu de synthèse	Vit K dépendant
I, Fibrinogène	Substrat	Ia, Fibrine	Foie	
II, Prothrombine	Zymogène	IIa, Thrombine	Foie	OUI
Facteur tissulaire (III)	Cofacteur	actif d'emblée	Sous-endothélium Cellules sanguines	
Calcium (IV)	(ubiquitaire, provient du plasma)			
V, Accélélerine*	Cofacteur	Va, labile	Foie	
(VI: non retenu par le comité international de nomenclature)				
VII, Convertine	Zymogène	VIIa	Foie	OUI
VIII, Facteur anti-HA	Cofacteur	VIII:C, labile**	Foie	
IX, Facteur anti-HB	Zymogène	IXa	Foie	OUI
X, Facteur Stuart	Zymogène	Xa	Foie	OUI
XI, Facteur de la maladie décrite par Rosenthal	Zymogène	XIa	Foie	
XII, Facteur du malade Hageman	Zymogène	XIIa	Foie	
XIII, Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	XIIIa	Foie	
Prékallicréine (malade Fletcher)	Zymogène	PKa	?	
Kininogène de haut poids moléculaire	Cofacteur	KHPM	?	

(malade
Fitzgerald)

* : Va: accroît l'activité du Xa.

** : VIII:C est lié au vWF sous la forme d'un complexe circulant; labiles: inactifs quelques heures après le prélèvement.

Le facteur VIII:C est intégré dans un complexe moléculaire avec le facteur vWF, qui apparaît ainsi comme sa protéine porteuse dans le plasma. Au cours de certaines maladies de Willebrand, le VIII:C est abaissé du fait du faible taux du vWF. Par contre, au cours de l'hémophilie A (la plus fréquente), le VIII:C est absent ou non fonctionnel, mais le vWF est normal.

Les facteurs V et VIII sont thermolabiles, fragiles, et ils disparaissent rapidement des échantillons sanguins. D'une manière générale, les tests de coagulation doivent être effectués sur des prélèvements frais (dans les trois heures).

Schéma de l'hémostase

Les facteurs activés de la coagulation et les cofacteurs s'assemblent à la surface de phospholipides qui sont *mis à disposition* pour former des complexes coagulants. Ce sont principalement les plaquettes qui fournissent le phospholipide (facteur plaquettaire 3 ou FP3) et la coagulation se développe donc volontiers à la surface des agrégats plaquettaires, complétant le thrombus plaquettaire par un caillot fibrineux (Fig. 11.1). Le facteur tissulaire représente également un *support actif* dans le sous-endothélium où les cellules endothéliales l'ont déposé en abondance, ou encore au niveau de leucocytes et de l'endothélium qui l'expriment.

Le schéma de la coagulation (Fig. 11.6) dessine deux voies dites intrinsèque et extrinsèque, et une partie commune à partir de la formation du complexe prothrombinase permettant la genèse de l'enzyme clé qu'est la thrombine, et donc l'apparition de fibrine.

Voie intrinsèque

Elle implique des molécules et des facteurs interdépendants dans leurs actions qui provoquent une cascade de réactions. Elle concerne autant les plaquettes que le sousendothélium.

L'activation initiale s'effectue au contact de surfaces non mouillables ou au niveau du sous-endothélium en phase contact. Le facteur XII est activé en présence de Ca^{2+} , et active ensuite le zymogène XI. Les kininogènes aident à la fixation et à l'activation des molécules de la phase contact. Leur action reste limitée et ils représentent probablement une forme archaïque de l'activation de la coagulation; ils fournissent toutefois de la bradykinine, activateur des cellules endothéliales. Le facteur XIa active le facteur IX qui participe alors à la formation du *complexe dixase* comprenant le phospholipide plaquettaire, le

VIII:C et du Ca^{2+} . Ce complexe active le facteur X. Le facteur VIII apparaît comme un cofacteur accélérant cette activation; il est activé par des traces de thrombine (réalisant ainsi une rétroaction positive). Le facteur Xa est absorbé à la surface de phospholipides plaquettaires et forme ainsi la *prothrombinase* en présence de Ca^{2+} , de Va et du facteur II (prothrombine) (Fig. 11.5). La présence du Ca^{2+} et des résidus glutamiques est donc nécessaire pour la fixation des facteurs X et II sur la surface phospholipidique.

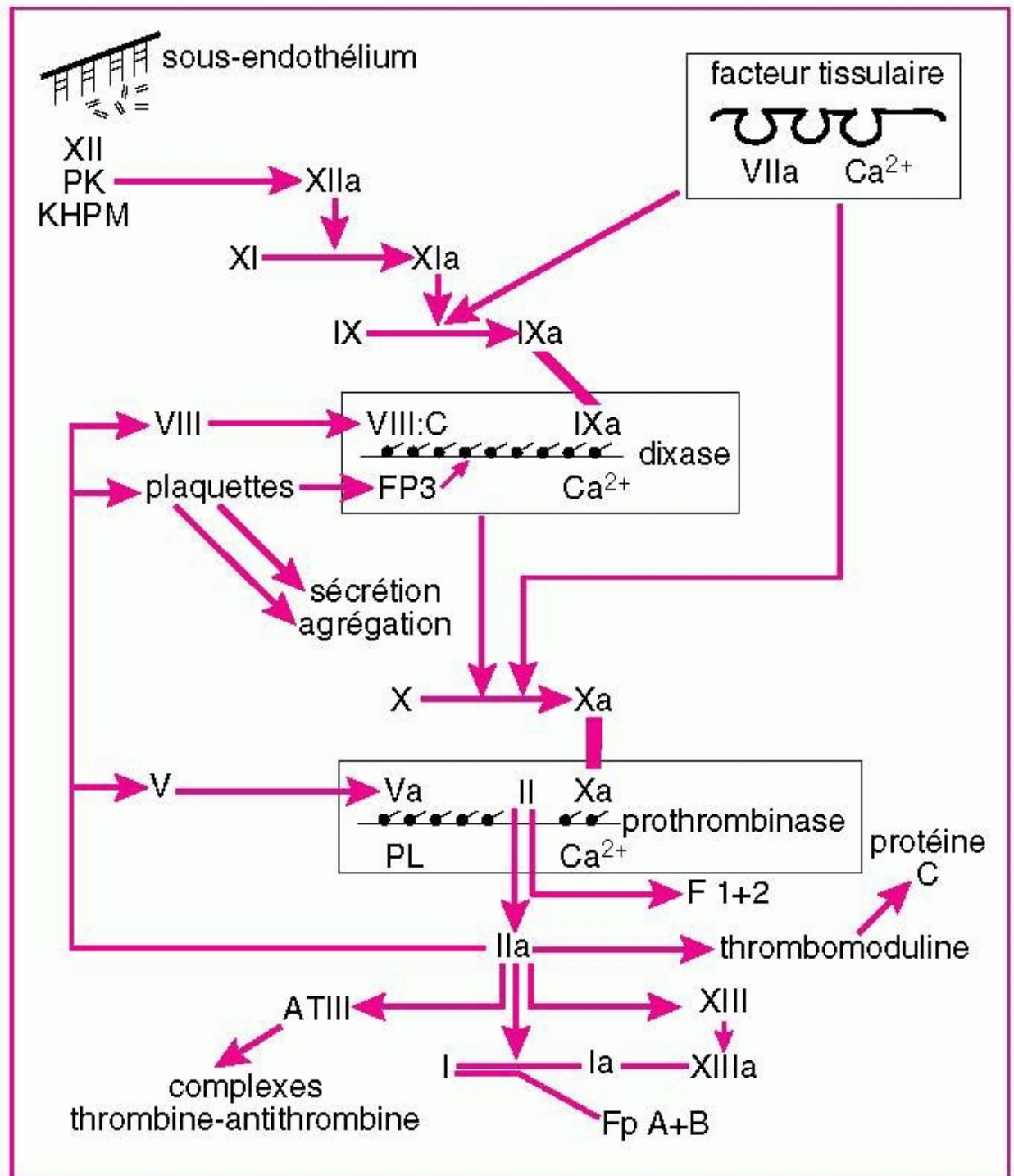


Figure 11.6 Schéma de la coagulation.

La génération de thrombine est une étape importante puisqu'elle permet la

fibrinoformation par clivage du fibrinogène en fibrine; elle est également importante par les mécanismes de rétroaction qu'elle permet. Hormis son rôle très actif sur les plaquettes sanguines, la thrombine active le facteur VIII et participe à l'activation de la protéine C.

Voie extrinsèque

Cette voie est rapide et se réalise en quelques secondes. Elle est caractérisée par la mise à disposition du facteur tissulaire: immédiatement actif, il est abondant dans le sous-endothélium d'origine endothéliale, mais il peut également être exprimé en surface par l'endothélium et par les monocytes. Elle implique également de nombreux facteurs et molécules.

Le facteur tissulaire se lie au facteur VII qui s'active en VIIa en présence de Ca^{2+} . Ce complexe est capable d'activer le facteur X et de mettre en action rapidement la prothrombinase. Il est aussi capable d'activer le facteur IX.

Cette voie extrinsèque est la plus importante en physiologie et dans la pathologie thrombotique.

Fibrinoformation

C'est un phénomène exubérant produisant un caillot visible à l'œil nu, permis par l'abondance du fibrinogène dans le plasma (2 à 3 g/l). Le fibrinogène est constitué par une zone globulaire reliée par des structures hélicoïdales (Fig. 11.7).

La partie centrale, appelée E, porte 2 fibrinopeptides A et B. Enfin, les deux parties D sont liées par le facteur XIII. La thrombine provoque une hydrolyse partielle de la molécule de fibrinogène et entraîne la formation de monomères de fibrine et la libération de fibrinopeptides A et B. Les monomères s'agrègent entre eux par des liaisons hydrogènes et forment des molécules de fibrine soluble (capables de se dissocier dans l'urée concentrée). Le facteur XIII, activé par la thrombine, crée en présence de Ca^{2+} des liaisons de transamidation entre les monomères de fibrine et transforme les liaisons hydrogène en liaisons covalentes stables.

Le caillot est alors solidifié. Au cours de sa constitution, il a emprisonné des hématies, mais surtout des amas plaquettaires qui, en se contractant, aboutiront à la rétraction du caillot en quelques heures.

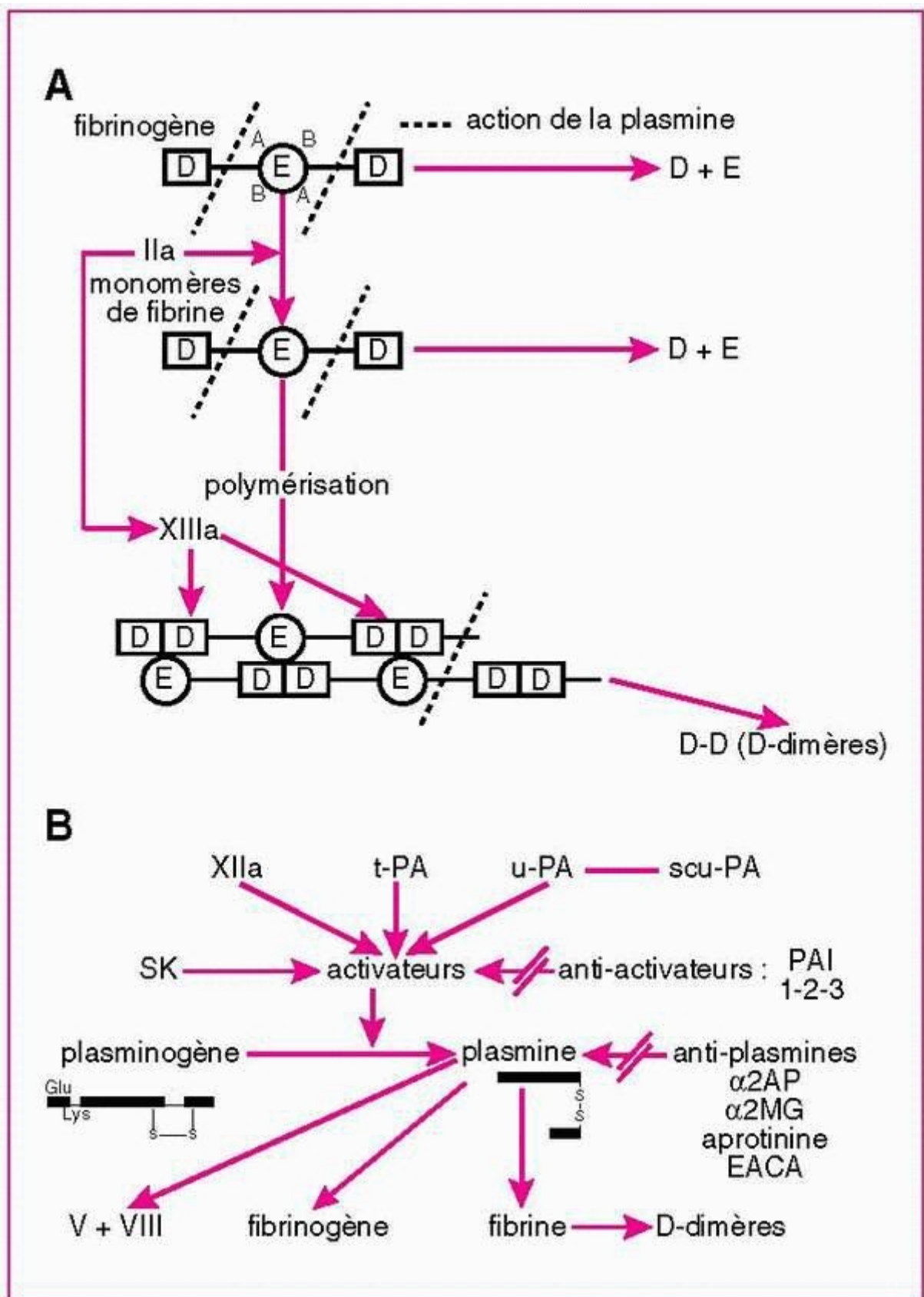


Figure 11.7 A. fibrinoformation. B. fibrinolyse.

Inhibiteurs de la coagulation

Le processus de la coagulation est actif en permanence dans l'organisme,

particulièrement dans les territoires vasculaires et microcirculatoires. La station alitée et l'âge avancé sont des facteurs qui favorisent ce processus. La présence latente de marqueurs de la coagulation (F1+2, TAT) et de la fibrinolyse (fibrinopeptides A et B, D-dimères, PDF) en sont bien la preuve (Fig. 11.6). L'organisme doit par conséquent contrebalancer constamment cette tendance à la coagulation et l'hypercoagulabilité. Les systèmes des inhibiteurs ont pu être mieux étudié chez les patients présentant un déficit de cette inhibition (Fig. 11.8). Ainsi, le déficit en antithrombine III (ATIII) a été découvert en 1965, ceux des protéines C et S au début des années 80, et l'on a récemment identifié la résistance à la protéine C activée (PCA). Ces déficits héréditaires ont permis de mieux comprendre le mécanisme de certaines thromboses veineuses profondes où ils sont retrouvés dans 50% des cas; ils ont surtout permis d'en décrire l'organisation physiologique. L'ATIII (Fig. 11.6) inhibe la plupart des enzymes d'origine zymogénique, en particulier les facteurs Xa et le IIa. La cinétique de son action est accélérée par l'héparine, lui valant le nom de cofacteur de l'héparine.

L'héparine cofacteur II (HCII) inhibe le facteur Xa et est surtout actif en dehors des vaisseaux; son action est accrue par les *dermatansulfates*. L'inhibiteur du facteur tissulaire TFPI (*tissue factor plasma inhibitor*), qui est d'origine endothéliale et dont la libération est accélérée par l'héparine, se lie au complexe FT-VIIa (voir aussi Fig. 11.5).

A

nom	lieu d'origine	vit. K	effets	caractères
ATIII	foie	-	inhibe Xa, IIa	accélérée par l'héparine
prot. C	foie	oui	1 clive Va sur Arg 506 2-inhibe VIIIa	V Leyden : (Glu 506)
prot. S	foie	oui	Cofacteur PCA	liée à C4BP
HCII	foie	-	inhibe Xa	accéléré par le sulfate de dermatane
TFPI	endothélium	-	VIIa-FT	accéléré par l'héparine

B

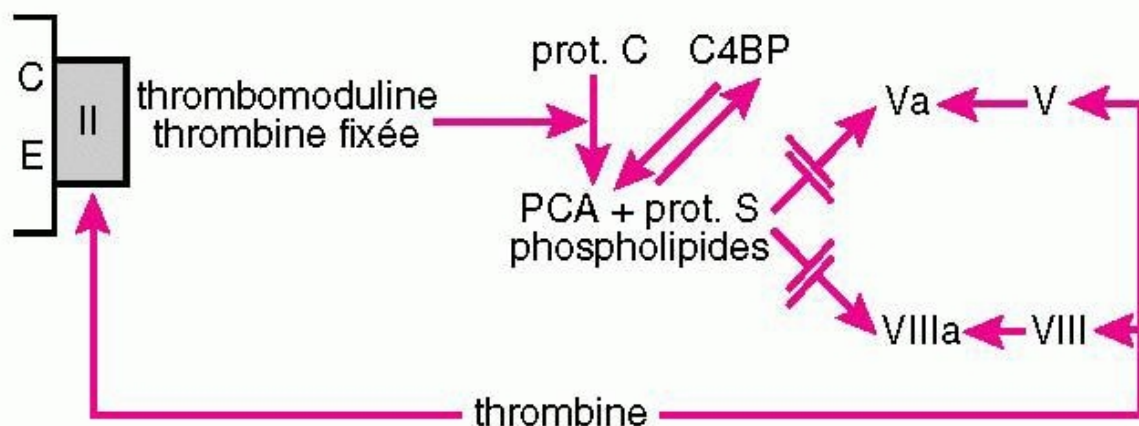


Figure 11.8 Inhibiteurs plasmatiques de la coagulation. A. ATIII: antithrombine III; HCII: heparin cofactor II; TFPI: tissue factor plasma inhibitor. Le déficit en inhibiteurs conduit à la thrombose. V. Leyden: insensible à la PCA. B. mise en jeu de la protéine C. Les phospholipides sont endothéliaux et plaquettaires; la protéine S est limitée dans son action par sa liaison à un composant du complément: la C4 Binding Protein; la PCA clive le Va au niveau de l'Arg 506.

Une mention particulière doit être apportée à l'action de la protéine C et de la protéine S (Fig. 11.8). Ces deux protéines sont d'origine hépatique et sont synthétisées en présence de vitamine K. Elles constituent un système inhibiteur fondamental qui est géré par la thrombine. Ce produit active d'une part les

facteurs VIII et V tout en activant le processus d'inhibition des mêmes facteurs. La thrombine, lorsqu'elle est présente dans le sang, se lie à la thrombomoduline qui est un de ses récepteurs au niveau de la cellule endothéliale. Le complexe ainsi formé active alors la protéine C en PCA (protéine C activée). Celle-ci se lie ensuite à son cofacteur, la protéine S, sur une surface phospholipidique, qui peut être aussi bien endothéliale que cellulaire: c'est ainsi qu'apparaît un complexe capable d'inhiber les facteurs V et VIII.

B. Dahlbäck a montré récemment que la PCA inhibait le facteur V par le clivage de la molécule au niveau de l'acide aminé Arg 506, et que certains patients, du fait d'une mutation précise (Facteur V Leiden: Glu 506) étaient insensibles à la PCA et s'avéraient particulièrement exposés au risque de thrombose veineuse. Il faut noter que la protéine S se lie à une composante du complément le C4BP (*C4 Binding Protein*), réduisant parfois son action dans les syndromes inflammatoires au cours desquels la concentration de cette protéine plasmatique est plus élevée.

Tous ces inhibiteurs peuvent être explorés de manière approfondie chez les patients sujets aux thromboses.

Fibrinolyse

La fibrinolyse est le processus physiologique qui tend à éliminer les dépôts fibrineux. L'enzyme clé de ce système est la *plasmine* qui dégrade la fibrine en produits dérivés. Le schéma de la fibrinolyse (Fig. 11.7) décrit des activateurs et des inhibiteurs. Le *plasminogène*, synthétisé par le foie, existe sous deux formes: le glu-plasminogène (acide glutamique: acide aminé N-terminal) qui est la forme circulante, et le lys-plasminogène qui est une forme dégradée. Le plasminogène dispose de sites de haute affinité pour la lysine (LSB: *lysine binding sites*): ils permettent sa fixation à la fois sur le fibrinogène et la fibrine. Il agit donc aussi bien sur le fibrinogène circulant qu'in situ au niveau des caillots. La plasmine provient de la coupure de la liaison Arg-Val du plasminogène sous l'effet des activateurs: la protéine active qui en résulte comporte deux chaînes polypeptidiques et elle est douée d'une forte activité protéolytique. Destinée à détruire la fibrine, la plasmine peut donc s'attaquer aussi au fibrinogène circulant et aux facteurs V et VIII.

Les activateurs du plasminogène sont le facteur XIIa activé (les malades déficitaires, comme Mr Hageman lui-même qui a été porteur du facteur XII, ont une fibrinolyse retardée) et deux activateurs plus spécifiques et beaucoup plus actifs. Le *t-PA* (activateur du plasminogène, d'origine tissulaire) est synthétisé par les cellules endothéliales puis libéré à l'occasion de nombreux stimulus (stress, exercice, anoxie, stase sanguine, et activation de l'endothélium par la noradrénaline, la thrombine ou la vasopressine).

Le t-PA est inactif dans le plasma; il se fixe spécifiquement sur la fibrine où sa conformation se modifie alors et lui permet de révéler son activité sur le plasminogène. Le t-PA recombinant, ou rt-PA, est produit par génie génétique; il est utilisé chez les patients atteints de thromboses, particulièrement au cours de l'infarctus du myocarde (thrombolyse coronarienne). L'*u-PA*, ou urokinase, est synthétisée par le rein, le placenta, un certain nombre de cellules dont les

monocytes, sous la forme d'une monochaîne (scu-PA *single chain*); elle est activée par des traces de plasmine en forme active bicaténaire. On connaît des activateurs non physiologiques, principalement bactériens: ainsi la SK (streptokinase) est isolée à partir de souches de streptocoques β -hémolytiques et est utilisée pour des traitements thrombolytiques.

Des inhibiteurs du système de la fibrinolyse sont nécessaires pour freiner en permanence le processus. Les antiplasmines sont d'action rapide comme l' α 2-*antiplasmine* ou plus lente comme l' α 2-*macroglobuline*.

Les anti-activateurs désignés sous le sigle *PAI* (*plasminogen activator inhibitor*) comportent d'abord le PAI-1 d'origine endothéliale, le plus important, qui intervient comme une protéine inflammatoire et qui est sécrété par l'endothélium lorsqu'il est activé, et d'autres PAI: PAI-2 et PAI-3 qui sont d'origines placentaire et monocyttaire.

La dégradation de la fibrine et du fibrinogène par la plasmine représente une étape importante que l'on explore chez les patients. La dégradation du fibrinogène libère des produits précoces *X* et *Y*, encore coagulables, puis surtout des produits tardifs *D* et *E*, que l'on dose sous le nom de PDF (produits dérivés de la fibrine). La dégradation de la fibrine aboutit aux *dimères D-D* car les parties *D* libérées ont été ensuite pontées par le facteur XIII (Fig. 11.7). Leur isolement assure que des dépôts de fibrine sont bien apparus chez le patient: leur mise en évidence en clinique offre donc un outil diagnostique. Tous ces produits, PDF et Ddimères, sont *antiagrégants plaquettaires*: c'est un exemple de rétroaction. Ils disposent de plus d'une activité antithrombine.

Exploration de la coagulation et de la fibrinolyse

Prélèvement

Les prélèvements doivent être effectués sur citrate de soude, qui est un chélateur modéré du calcium, par une prise de sang qui doit être franche pour ne pas introduire de facteur tissulaire provenant de la paroi de la veine dans le sang recueilli. L'analyse doit être faite rapidement, dans les trois heures, du fait de la labilité de certains facteurs et de l'activation plaquettaire qui s'opère inévitablement *in vitro*. L'échantillon est centrifugé pour éliminer les globules rouges; le plasma ainsi recueilli conserve les plaquettes en suspension; son aspect est trouble et on lui donne le nom de *PRP*, plasma riche en plaquettes, sur lequel sont effectuées les explorations.

Dosage du fibrinogène

Le fibrinogène étant le substrat fondamental de la coagulation il convient avant tout d'en préciser la concentration chez les patients. Son abaissement ou même sa disparition entraînent l'allongement de tous les tests puisqu'ils s'appuient, pour la plupart, sur la conversion du fibrinogène en fibrine; celle-ci peut être mesurée par l'amas de fibrine qu'elle réalise, ou par lecture photométrique ou turbidométrique à l'aide d'automates. La concentration normale du fibrinogène est de 2 à 3 g/l. On parle d'hypofibrinogénémie au-dessous de 1,5 g/l et d'hyperfibrinogénémie à partir de 4 g/l. Ce dernier état constitue un facteur de risque de thrombose.

Le fibrinogène se mesure en faisant agir de la thrombine titrée sur le PRP des patients. Le *temps de thrombine* est proportionnel à la quantité du produit. Cependant, la courbe n'étant plus linéaire lors de fortes élévations, une dilution est nécessaire pour affiner la mesure. Le temps de thrombine peut également être allongé dans les conditions suivantes: présence d'un fibrinogène anormal (dysfibrinogénémies héréditaires ou acquises au cours des atteintes du foie), présence d'héparine et de produits dérivés de la fibrine qui agissent comme des antithrombines. En conclusion, ce dosage est réalisé en pratique courante par des épreuves standardisées et en présence de substances inhibant les antithrombiniques.

Étude de la coagulation plasmatique

Deux grands tests sont utilisés quotidiennement par les praticiens. Le *temps de Quick* analyse la coagulation extrinsèque (Fig. 11.9). Il consiste à placer dans le PRP un produit équivalent du facteur tissulaire en présence de Ca^{2+} . La coagulation suit donc la voie extrinsèque. Son résultat est exprimé en secondes (11 à 15 selon les préparations commerciales) et il dépiste les déficits en facteurs II, V, VII et X; l'insuffisance hépatocellulaire entraînant un déficit global, le temps de Quick devient ainsi un test de la fonction hépatique. La surveillance de l'efficacité du traitement par les AVK (antivitaminiques K) est réalisée spécifiquement avec ce test, puisque ces médicaments dépriment les facteurs II, VII et X. Le temps de Quick est également allongé par les anticoagulants circulants, par l'héparine la plupart du temps, ou par la présence d'anticorps antiphospholipides circulants. Cette analyse peut comparer le temps de Quick du malade avec celui d'un témoin, et exprimer le résultat en % du temps du témoin: il s'agit du *taux de prothrombine*, dénomination incorrecte car le facteur II n'est pas le seul étudié par ce biais. La valeur de 100% signifie un temps égal entre le témoin et le malade.

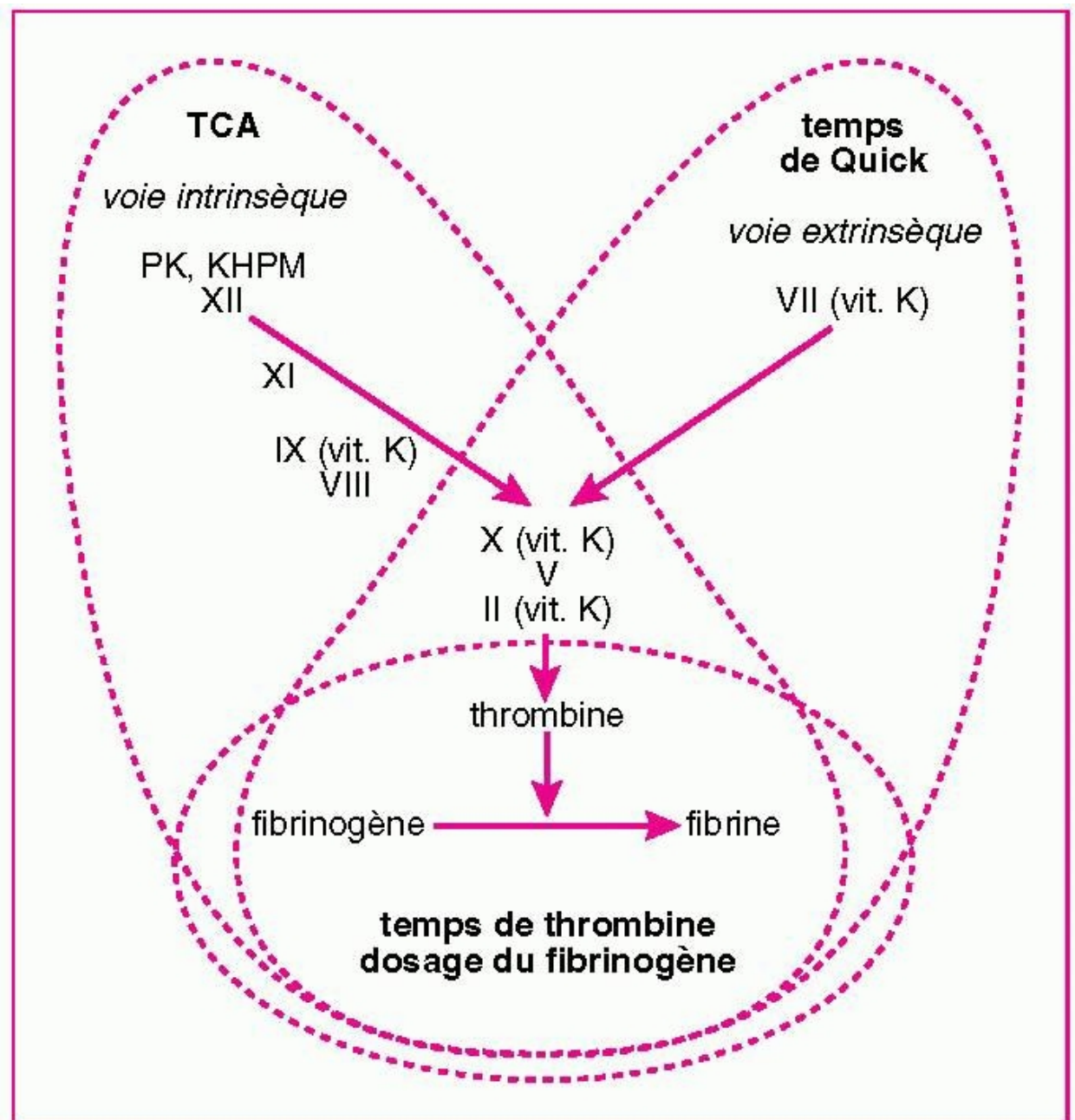


Figure 11.9 Exploration de la coagulation.

Le *temps de céphaline avec activateur (TCA)* explore la voie intrinsèque. Dans ce cas on utilise un phospholipide équivalent du FP3, la céphaline, et un activateur de facteurs XII et XI, soit du kaolin soit des produits du type de l'acide ellagique qui est plus stable dans les automates. Les temps s'échelonnent entre 30 à 40 secondes suivant les préparations commerciales. L'allongement du TCA exprime les déficits des facteurs XII, XI, kininogène, VIII:C, IX, X et II. La présence d'anticoagulants pathologiques ou du type de l'héparine l'allongent. La valeur du patient est comparée à celle du témoin: une différence de 6 à 10 secondes et donc d'un rapport témoin/patient d'au moins 1,2 sont nécessaires pour affirmer une anomalie.

Le TCA s'avère un test excellent, bien codifié, qui permet en particulier de dépister les anomalies héréditaires lors de bilans préopératoires. Cette

exploration est efficace pour la surveillance de l'héparinothérapie.

Exploration de la fibrinolyse

(1) L'exploration globale de la fibrinolyse est le *test de lyse des euglobulines de von Kaulla*. La précipitation par acidification des euglobulines plasmatiques permet l'élimination presque complète des inhibiteurs de la fibrinolyse dans le liquide surnageant. La lyse du caillot restant peut être suivie à l'œil nu, et celle-ci doit durer normalement plus de trois heures avant que le caillot ne disparaisse. Le raccourcissement de ce temps, noté par la disparition du caillot dans le tube, indique que l'activité fibrinolytique est augmentée.

(2) Le *t-PA* et le *PAI-1* peuvent être dosés par des tests ELISA avec des anticorps monoclonaux. Bien que ces tests soient surtout le fait de laboratoires spécialisés, le dosage du PAI-1 est fréquemment utilisé car son élévation est le meilleur marqueur de l'hypofibrinolyse.

(3) Les dosages des produits dérivés de la fibrine et du fibrinogène sont d'un grand intérêt. Les *PDF* provenant du fibrinogène et les *D-Dimères* provenant de la fibrine peuvent être dosés pour distinguer la fibrinogénolyse et la fibrinolyse dans leur individualité ou leur association.

Au total, le bilan d'hémostase de base comporte 1) *devant un syndrome hémorragique*:

- - la numération plaquettaire;
- - le taux de fibrinogène;
- - le temps de Quick;
- - le TCA;
- - le dosage des PDF et des D-dimères.

Selon le contexte clinique, le résultat de ce bilan orientera vers des analyses plus approfondies, réalisées par des laboratoires spécialisés.

2) *pour le dépistage du terrain thrombotique*, on peut actuellement doser les marqueurs de thrombose par des tests ELISA:

- *marqueurs de la génération de thrombine* Fragment 1+2 se détachant de la prothrombine; Complexes TAT (thrombine-antithrombine); *Fibrinopeptides A et B* se détachant du fibrinogène.
- *marqueurs de l'activité fibrinolytique* PDF: produits dérivés de la fibrine et du fibrinogène; *D-Dimères*, spécifiques de la fibrine.
- *marqueurs de l'activation endothéliale*
 - concentration élevée de vWF, ICAM et VCAM;
 - concentration circulante de thrombomoduline, clivée à la surface de l'endothélium.

Retour au début

PARTICIPATION ENDOTHÉLIALE À L'HÉMOSTASE

Données générales sur le tissu endothélial

L'endothélium vasculaire représente, à l'échelle de tout l'organisme, une mince surface monocellulaire et très étendue (28 m² pour le réseau artériel, 90 m² pour les veines, 1500 m² au niveau des microvaisseaux), séparant le sang et ses facteurs du sous-endothélium qui est très réactif. Les cellules endothéliales ne sont pas que les constituants d'une barrière non-mouillable: *elles développent des activités multiples en regard et en échange du flux sanguin* qui est à leur contact. Elles réagissent aux activateurs transportés par le plasma comme au contact des éléments figurés, et elles sont sensibles aux pressions résultant du flux sanguin. La richesse des cellules endothéliales en organelles (corps de Weibel-Palade) et la puissance de leur métabolisme témoignent de leur grande potentialité qui les classe parmi les organes les plus importants de l'organisme (2,5 kg), de surcroît ubiquitaires et omniprésents.

Dans le réseau microcirculatoire, les cellules endothéliales des microveinules (versant veinulaire de la microcirculation) sont particulièrement actives et représentent le siège physiologique d'échanges liquidiens (perméabilité) et surtout du transit des cellules sanguines du sang vers les tissus.

Deux états fonctionnels des cellules endothéliales

L'endothélium est normalement antithrombosant et anti-adhésif pour assurer la fluidité sanguine. Au cours d'agressions multifactorielles, impliquant des agonistes et des cytokines, l'endothélium va inverser ces fonctions: d'abord par le biais de l'expression de matériel stocké, puis par une action plus lente qui met en jeu des gènes jusque là réprimés. Deux impératifs apparaissent: arrêter le saignement par oblitération des microvaisseaux, et permettre le transit cellulaire qui résulte de l'appel chémo-attractant de l'inflammation. Ces effets, qui sont bénéfiques a priori, deviennent délétères au cours de l'ischémie (Fig. 11.10) et de la thrombose puisque ces situations génèrent une anoxie prolongée. Dans ces conditions, l'anoxie est elle-même responsable de l'activation. Au cours de la reperméabilisation, des agonistes, des cytokines et des radicaux libres sont libérés, provoquant des phénomènes d'ischémie-reperfusion.

Action anti-thrombosante et fluidifiante des cellules endothéliales

Elle est due à trois séries de propriétés qui se combinent.

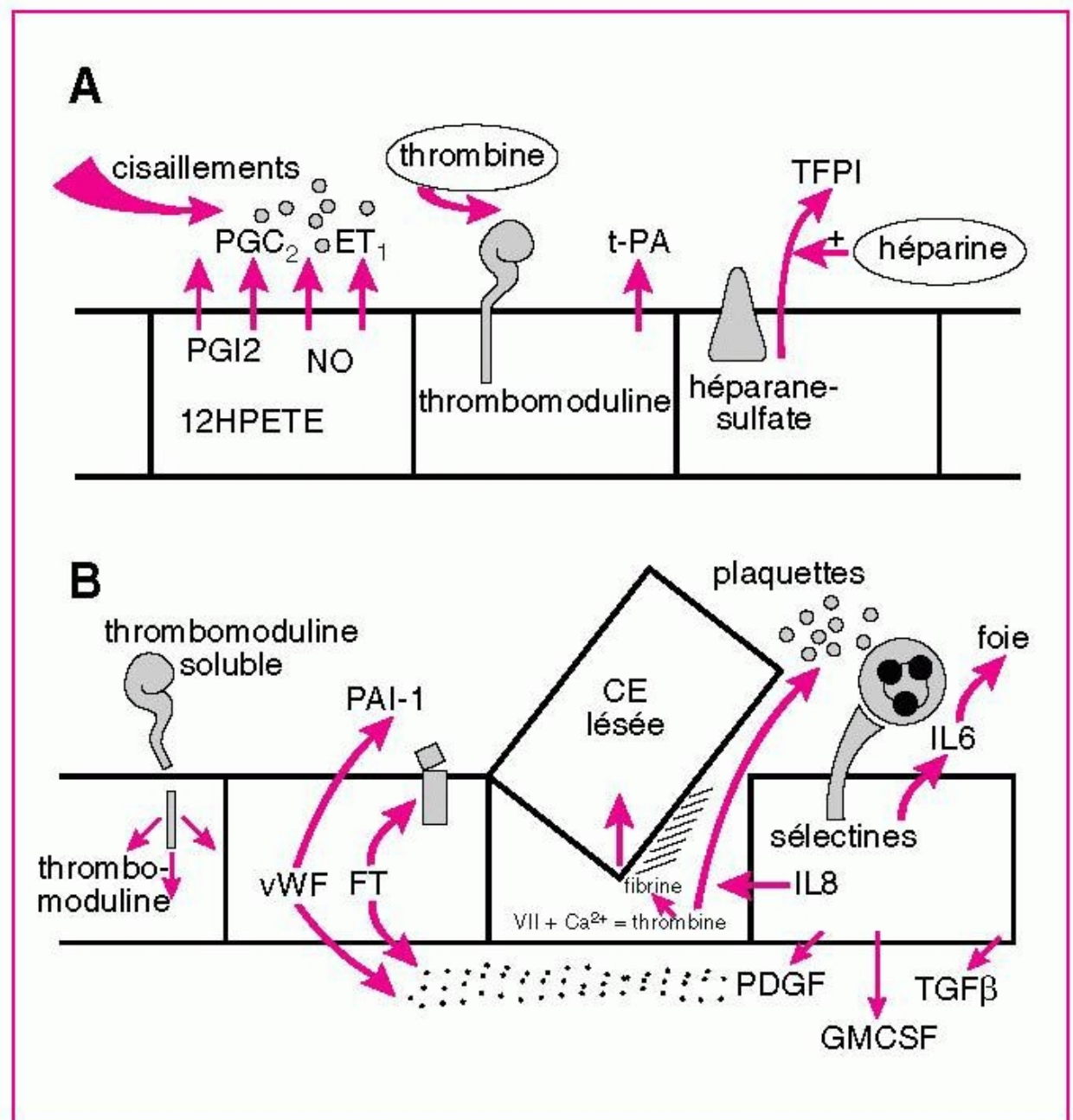


Figure 11.10 Fonctions des cellules endothéliales en rapport avec l'hémostase.
A. fonctions antithrombotiques (endothélium non activé, sous-endothélium recouvert); B. fonctions thrombotiques (endothélium activé ou lésé).

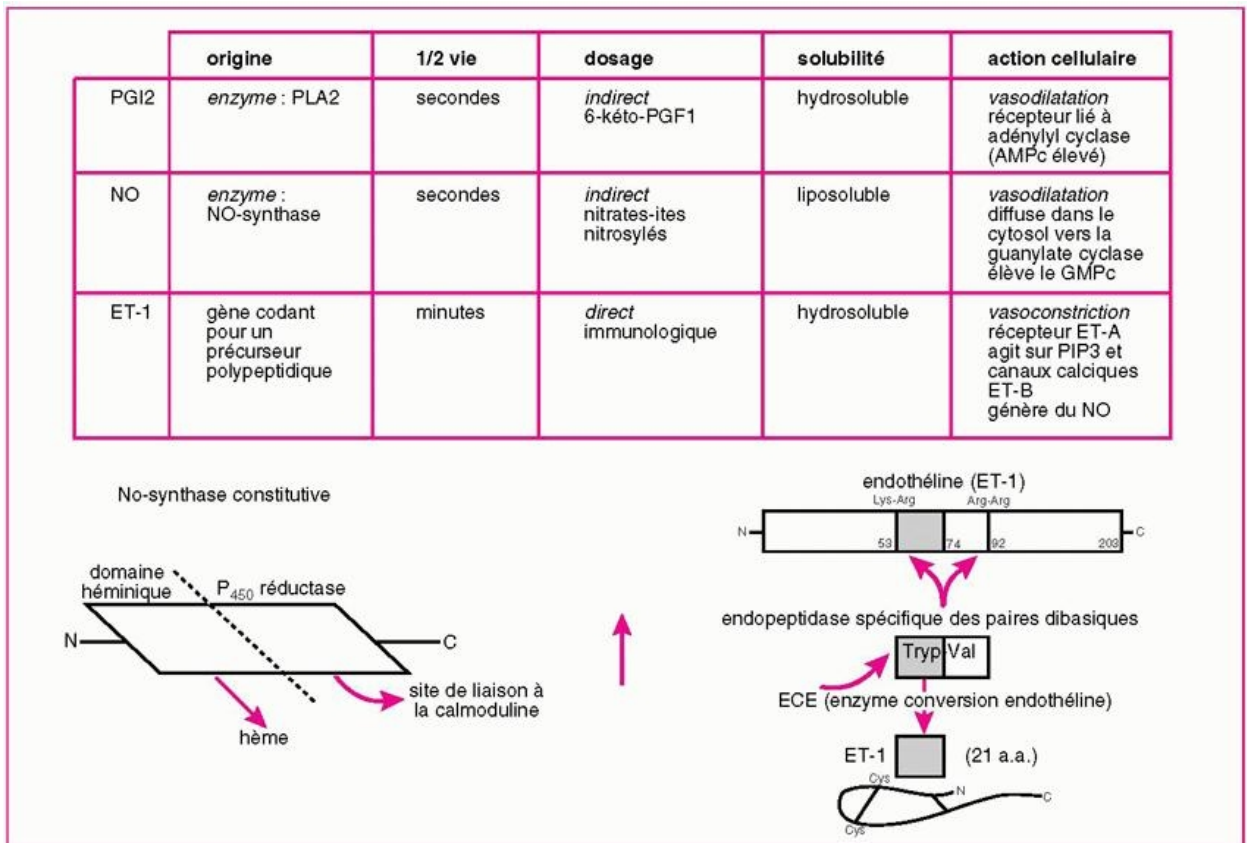


Figure 11.11 Médiateurs endothéliaux de la vasomotricité.

Actions vasorégulatrices

L'endothélium libère les composants d'un équilibre vasomoteur (Fig. 11.11) : l'endothéline qui est vasoconstrictrice d'une part, et d'autre part la prostacycline (PGI2) et le monoxyde d'azote (NO) qui sont vasodilatateurs.

Le monoxyde d'azote est déterminé par les contraintes du flux sanguin sur l'endothélium, et il diminue lorsque ces contraintes sur la paroi sont abaissées, comme c'est le cas au cours de la thrombose puisqu'elle fait chuter le flux sanguin. Les trois produits modèrent l'activité plaquettaire, en diminuant l'expression de récepteurs et d'intégrines à la surface de ces cellules.

Actions antithrombosantes

Les cellules endothéliales ont des fonctions aussi nombreuses que diverses: elles expriment à leur surface des protéoglycanes comprenant des glycosaminoglycanes sulfatés (héparane-sulfate) à charges électro-négatives. Elles sécrètent l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) dont la sécrétion dépend aussi des contraintes (stress, exercice), de même que l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI). Une fonction primordiale de l'endothélium est la production et l'expression d'une glycoprotéine transmembranaire: la thrombomoduline.

Récepteur de la thrombine, la thrombomoduline constitue un complexe avec ce produit qui permet alors d'activer la protéine C. C'est ainsi que la protéine C activée (PCA) peut inactiver par protéolyse les facteurs Va et VIIIa de la voie

intrinsèque de la coagulation. Il s'agit là d'une fonction anticoagulante importante de l'organisme, car elle contrôle la formation constante de thrombine à l'interface du sous-endothélium et des cellules sanguines. L'endothélium exerce des activités anticoagulantes par d'autres voies telles que la captation et la dégradation de substances thrombogènes (ADP, 5-HTP) et par l'action sur les plaquettes de molécules vasomotrices.

Action anti-adhésive

À l'état non activé, les cellules endothéliales expriment peu de récepteurs d'adhésion, hormis ICAM 1 et 2.

Actions thrombosante et adhésive

Sous l'action de l'inflammation, les propriétés des cellules endothéliales s'inversent.

Sur le plan vasomoteur

Au cours d'une hypoxie et d'une inflammation modérées, l'équilibre se maintient, fréquemment au profit de la vasodilatation du fait de la synthèse accrue de PGI₂ par activation de la phospholipase A₂. Les variations rhéologiques modifient en plus ou en moins la sécrétion des produits vasomoteurs et tendent à diminuer la synthèse de NO.

Effets coagulants

La thrombomoduline est «sous-réglée», c'est-à-dire qu'elle n'apparaît plus à la surface endothéliale. Les cellules produisent de plus du *facteur tissulaire*, surtout sur le versant non luminal: il en résulte un dépôt dans le sousendothélium, où la génération de thrombine pourra se déclencher soit par destruction de l'endothélium de couverture, soit par apport de plasma et donc de fibrinogène entre les cellules (perméabilité augmentée). Sur le plan de la fibrinolyse, le *PAI-1*, inhibiteur de l'activateur du plasminogène d'origine endothéliale, est augmenté.

Effet adhésif sur les cellules circulantes

La prise en charge de *leucocytes*, se manifeste par l'expression successive de plusieurs récepteurs d'adhésion (Fig. 11.12). Le mécanisme de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium a été récemment analysé avec précision. Quelques minutes après le début du processus d'activation, la *P-sélectine (CD62P)*, de poids moléculaire 140 000 daltons, est transloquée depuis les corps de Palade vers la surface cellulaire pour rendre possible la fixation des leucocytes par leur récepteur sucré: *PSGL-1 (P-selectin Glycoprotein Ligand 1)*. Les déterminants de ce phénomène sont l'*histamine*, la *bradykinine* (qui est générée par le processus d'activation des kininogènes de haut poids moléculaire), la *thrombine* et surtout les *radicaux libres* oxygénés qui apparaissent au cours de la reperfusion d'un territoire par du sang oxygéné. Pendant les heures qui suivent, l'activation de gènes permet l'expression de *E-sélectine (CD62E)* et d'*ICAM-1 (CD64)*. Les cytokines *IL-1* et *TNF-α* sont ici les déterminants principaux, soutenus dans leur effet par les produits de l'inflammation

(endotoxine ou dérivés type LPS, complexe C5a-C9). Un récepteur VCAM-1 (CD49d) est aussi exprimé, spécifique des monocytes, des éosinophiles et des lymphocytes.

Les leucocytes eux-mêmes se mettent en état d'adhésion instable ou rolling, d'une part sous l'effet de la *L-sélectine* (CD62L) qui leur est propre et qui reconnaît un ligand (encore mal identifié) de l'endothélium (protéine de 50 kDa), et d'autre part grâce à l'action des P et E sélectines de l'endothélium qui sont capables de reconnaître les motifs sLe-x de la L-sélectine et le PSGL-1 (modèle de reconnaissance bidirectionnelle). Après s'être fixé, le globule blanc est directement activé par la cellule endothéliale par le contact de *PAF-acéther* produit par cette dernière. Le leucocyte exprime alors les β_2 -intégrines (CD18) qui lui permettent de se fixer au système ICAM-1 ou VCAM-1 puis de migrer vers l'espace extravasculaire. Il peut, durant cette phase d'adhésion, produire de l'ion superoxyde O_2^- .

L'endothélium participe à l'adhésion des plaquettes par le relargage, à partir des corps de Palade vers le sousendothélium, du facteur Willebrand qui se dépose lui aussi abondamment et s'adsorbe sur les microfibrilles et les faisceaux de collagène.

Évolution de l'activation

L'activation de la cellule endothéliale est transitoire. Certaines molécules synthétisées et libérées sont destinées à parachever un retour à la normale, c'est-à-dire la prolifération des cellules vasculaires ou la régénération du tissu sous-vasculaire, comme le rétablissement de l'équilibre des différents facteurs de la coagulation. Ces molécules peuvent avoir une action locale et directe, mais également à distance, comme l'activation de la synthèse de fibrinogène par le foie.

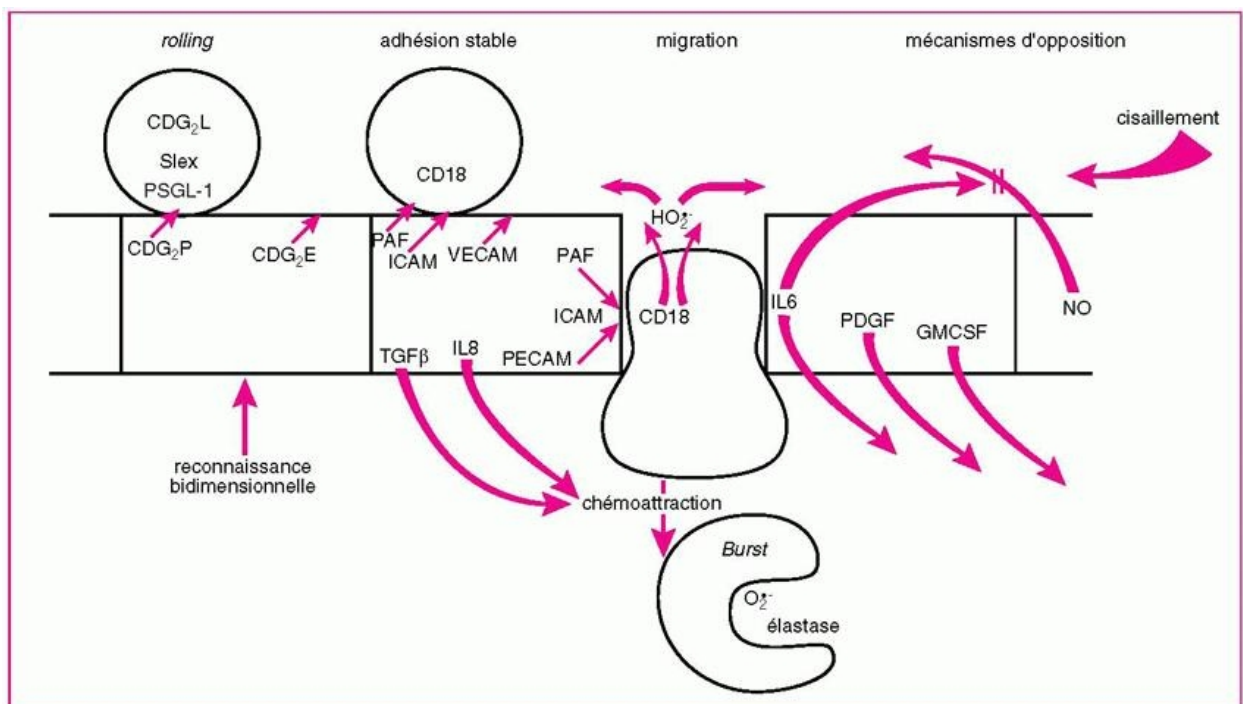


Figure 11.12 Transit cellulaire au niveau de l'endothélium. CDG₂L: L-sélectine. CDG₂P: P-sélectine. CDG₂E: E-sélectine. ICAM: intercellular adhesion molecule. VECAM: vacular end cell adhesion molecule (monocyte). PECAM: platelet endothelium cell adhesion molecule. CD18: *intégrine leucocytaire*. IL6, IL8: cytokines. NO: monoxyde d'azote ou EDRF, s'oppose à l'adhésion avec les cisaillements, en feuillets dans la stase. Facteurs de prolifération: GMCSF, TGF β , PDGF. PAF: PAF-acéther, activation des leucocytes exprimant CD18.

L'activation de la cellule endothéliale est transitoire. Ainsi, les sélectines sont sous-régulées: en 2 à 4 heures pour la P-sélectine qui passe en partie dans le plasma où on peut la doser, en 4 à 6 heures pour la E-sélectine, et en 8 à 24 heures pour ICAM-1. Deux cytokines sont produites par l'endothélium et sont actuellement reconnues comme les moteurs de ce retour à la normale: le TGF β et l'IL-8, cette dernière ayant aussi la fonction de chémoattractant dans l'espace sous-endothélial. La cellule endothéliale activée participe également à plusieurs fonctions: production de l'IL6 active sur la formation hépatique du fibrinogène, du GM-CSF et du PDGF, facteurs de croissance: on peut constater donc la participation de l'endothélium à l'angiogenèse, mais aussi à la prolifération des cellules musculaires lisses, tant redoutée dans la resténose après angioplastie.

Toutes ces activités sont liées à la transduction et la transcription génique, et en particulier la mise en jeu de NF-Kappa B et de médiateurs intracellulaires qui sont à l'origine de réactions multiples, additionnées. La famille ras s'associe aux protéines G, la famille *crk* à la protéine kinase C (PK-C), transmettant les signaux au noyau par les familles *c-fos/jun*, *c-myc* et *c-myb*. Certaines cytokines associées aux tyrosine-kinases sont en rapport avec *jak* et *Src*, puis avec des MAP kinases, et sont très liées au NF-kappa B, facteur majeur de leur transduction.

Interactions paroi-sang

Les cellules endothéliales participent donc activement à la régulation de l'hémostase, mais cette action s'insère et se coordonne avec les actions multiples des cellules sanguines qui fabriquent et libèrent divers produits, certains appartenant au groupe des eicosanoïdes (prostaglandines).

Dérivés phospholipidiques (Tab. 11.3)

Ils représentent la famille la plus fournie en produits actifs pharmacologiquement. Leur genèse dépend avant tout de l'activation de la phospholipase A₂ (PLA₂) avec des voies divergentes selon les enzymes sous-jacentes.

Les cellules endothéliales produisent de la prostacycline (PGI₂) vasodilatatrice et antiagrégante, de la PGE₂ vasodilatatrice, mais aussi du 12HPETE vasoconstricteur et activateur des polynucléaires. Par une autre voie, dérivée aussi de la PLA₂, du PAF-acéther est formé, activateur des plaquettes et des granulocytes.

Les cellules musculaires lisses ont de la PLA₂, activable par des agonistes divers,

mais aussi par la diacylglycérolipase qui est activée par la PK-C. Dans ces conditions, plusieurs molécules apparaissent: du PGI₂, du PGE₂ qui est vasodilatateur, du PGF₂ α et du 12HPETE qui sont tous deux vasoconstricteurs.

Les *granulocytes*, par l'activation de la lipooxygénase, fournissent des leucotriènes: LTB₄ qui est activateur des granulocytes, du LTCA et du LTDA qui sont vasoconstricteurs. Ces derniers produits sont transférables à l'endothélium pour en faire... de la PGI₂!

Les *monocytes* sont très actifs dans la plupart des domaines: TxA₂, leucotriènes, PAF, prostacycline.

Les *plaquettes* fournissent du TxA₂, agrégant majeur et vasoconstricteur, du 12HPETE, du PAF, du PGH₂, endoperoxyde transférable à l'endothélium pour en faire de la PGI₂, du PDGF (facteur de croissance) qui active la phospholipase C, de l'ADP et de la 5HT.

1- Dérivés phospholipidiques

Cellules	Produits	Effets
Endothélium	PGI ₂	Vasodilatateur
		Antiagrégant plaquettaire
	PGE ₂	Vasodilatateur
	12HPETE	Vasoconstricteur
		Activateur des granulocytes
Cellules musculaires lisses	PAF-acéther	Activateur des plaquettes
	PGI ₂	
	PGE ₂	
	PGF ₂ α	Vasoconstricteur
	12HPETE	
Granulocytes	LTB ₄	Activateur des granulocytes
	LTCA & DA	Vasoconstricteurs (transférables à endothélium)
Basophiles	PAF-acéther	
Monocytes	TxA ₂	Agrégation plaquettaire
	LTB ₄	
	LTCA & DA	

Plaquettes	PAF-acéther	
	PGI ₂	
	TxA ₂	
	12HPETE	
	PAF-acéther	
	PGH ₂	Endoperoxydes actifs sur le récepteur du TxA ₂ et transférables à l'endothélium
	PDGF	Activateur de la PLC
	ADP	Agrégation plaquettaire, agoniste de NO-synthase
	5-HT	Sérotonine transportée par les plaquettes
		Vasoconstricteur mais activateur de la NO-synthase

2- Histamine

Produite et sécrétée par les basophiles en présence d'héparinoïdes

3- Dérivés oxygénés

Granulocytes: O₂⁻ (NADPH-oxydase)

Endothélium: OH⁻ (xanthine-oxydase, en présence d'O₂ et de Fe²⁺)

4- Activation de l'hémostase

Thrombine: vasoconstriction par activation de la PLAc, mais active aussi sur la NO-synthase

BK-Lysyl-BK générés par le fr XIIa et la plasmine

5- Cytokines

TNFα, IL1, IL8, action sur les cellules endothéliales et les cellules circulantes

Les *basophiles*, présents dans les tissus inflammatoires, fournissent du PAF.

Histamine

Elle est fournie par les basophiles sanguins et les mastocytes tissulaires.

Radicaux libres oxygénés

Au moment de leur adhésion aux cellules endothéliales et de leur activation, les granulocytes produisent, par le complexe NADPH-oxydase, de l'ion superoxyde O_2^- . La xanthine oxydase de l'endothélium, en présence de Fe^{2+} et d'oxygène, produit des radicaux libres, dont l' OH^- . Ces produits sont vasoconstricteurs dans la mesure où, par *quenching*, ils se lient à NO en le neutralisant. Ce phénomène est important au cours de l'ischémie-reperfusion et représentent l'EDCF (*Endothelium derived constrictor factor*).

Activation de l'hémostase

La thrombine, lorsqu'elle survient, est ambivalente: activatrice de la PK-C, elle est alors vasoconstrictrice; mais elle peut aussi activer la NO-synthase. Par ailleurs, le XII activé et la plasmine produisent de la bradykinine.

Effets des cytokines

L'activation cellulaire, l'inflammation locale, sont à l'origine de cytokines (TNF α , IL1, IL8, GM-CSF, PDGF) qui sont surtout produits par l'endothélium à l'état de phénotype adhésif et thrombosant. Il est évident que ces produits sont, en outre, actifs sur les cellules circulantes et leur font produire des molécules vasoactives.

L'activation endothélio-leucocytaire

Elle peut être due à la *thrombine* générée dans le sous-endothélium, l'*anoxie* et l'*ischémie-reperfusion*, comme nous venons de le voir, mais aussi à des *processus inflammatoires* locaux. Les cellules endothéliales produisent des cytokines (TNF α , IL1, IL6, IL8, PDGF, GM-CSF) qui recrutent les leucocytes circulants. Elles génèrent du PAFacéther qui active les leucocytes en position d'adhésion. Ces derniers génèrent de l'ion superoxyde. Dans les conditions de stase et d'ischémie, les cellules leucocytaires ont tendance à s'étaler: cette réaction favorise leur action sur l'endothélium (action de l'élastase granulocytaire).

Retour au début

CONCLUSION

Une brèche vasculaire déclenche le processus d'hémostase à partir du sous-endothélium dénudé. Mais l'endothélium des régions voisines, voire de régions parfois assez distantes, réagit par un processus procoagulant et vasomoteur qui s'associe à l'hémostase. Des liens se forment, des effets amplificateurs apparaissent et les cellules circulantes participent largement.

Tout cela est programmé pour arrêter le saignement. Par des mécanismes qui deviennent inadaptés dans l'espèce humaine et surtout chez le sujet athéroscléreux, les fonctions procoagulantes peuvent se déclencher spontanément, créant l'hypercoagulabilité avec une élévation des marqueurs de la thrombose. Le tissu endothélial joue ici un rôle déterminant, ainsi que le tissu musculaire sous-jacent qui, lui aussi, peut produire et sécréter de nombreux facteurs.

Ainsi se vérifie la *triade de Virchow*: la thrombose est due aux effets associés de la stase (arrêt du flux sanguin, donnée rhéologique), de l'hémostase et de la paroi vasculaire.

[Retour au début](#)

Questions

1. La première phase de l'hémostase, ou *hémostase primaire*, met en jeu deux des systèmes suivants. Lesquels?

- [A] coagulation intrinsèque
- [B] l'activateur t-PA
- [C] les plaquettes sanguines
- [D] coagulation extrinsèque
- [E] la vasomotricité

[Afficher la réponse](#)

1: C, E

2. L'*adhésion plaquettaire* est en majeure partie due à la liaison du facteur Willebrand à deux types de structures. Indiquez les.

- [A] la cellule endothéliale
- [B] la glycoprotéine transmembranaire plaquettaire GP_{Ib}
- [C] le sous-endothélium et le collagène
- [D] la thrombine
- [E] les cellules musculaires lisses

[Afficher la réponse](#)

2: B, C

3. L'*agrégation plaquettaire* correspond à la jonction de deux structures, permettant le couplage puis l'agrégat plaquettaire. Lesquelles?

- [A] le collagène
- [B] la glycoprotéine $GP_{IIb/IIIa}$
- [C] les granules plaquettaires
- [D] la séquence RGD du fibrinogène et du facteur Willebrand
- [E] la fibronectine

[Afficher la réponse](#)

3: B, D

4. Quels sont, dans la liste suivante, les trois *agents agrégants* les plus importants, qui ont des récepteurs à la surface des plaquettes

[A] l'ADP

[B] le thromboxane A₂

[C] la thrombine

[D] l'histamine

[E] l'adrénaline

Afficher la réponse

4: A, B, C

5. L'*acide acétylsalicylique* (aspirine) provoque un effet prolongé anti-agrégant plaquettaire par l'un des mécanismes suivants. Lequel?

[A] effet antimembranaire

[B] inhibition de la cyclo-oxygénase des plaquettes

[C] action sur la GP_{IIb/IIIa}

[D] action sur la GP_{Ib}

[E] action anti-ADP

Afficher la réponse

5: B

6. La *coagulation sanguine* consiste dans l'activation de zymogènes en présence d'activateurs. Ces substances, insolubles dans le plasma, se regroupent en complexes actifs, en présence de calcium, sur des membranes phospholipidiques, surtout plaquettaires. En ce qui concerne la *coagulation extrinsèque*, associez deux facteurs dans la liste suivante, formant un complexe qui initie cette voie.

[A] facteur tissulaire

[B] facteur VII

[C] facteur V

[D] facteur XIII

[E] facteur XII

Afficher la réponse

6: A, B

7. En ce qui concerne la *coagulation intrinsèque*, un complexe important est la *prothrombinase*, qui génère la thrombine en présence de calcium. Procédez à sa construction à partir de la liste suivante

- [A] monomères de fibrine
- [B] facteur X
- [C] facteur V
- [D] facteur II ou prothrombine
- [E] phospholipides plaquettaires ou facteur 3

Afficher la réponse

7: B, C, D, E

8. Au cours de la *fibrinolyse*, la plasmine déterge la fibrine formée donnant des dérivés que l'on dose dans le plasma des malades. Indiquez la catégorie qui est spécifique d'un clivage de dépôts de fibrine

- [A] PDF
- [B] fragment X
- [C] fragment Y
- [D] D-dimères
- [E] fibrinopeptides A et B

Afficher la réponse

8: D

9. Le *bilan d'hémostase*: étudier l'*hémostase primaire*, c'est utiliser deux des tests suivants:

- [A] temps de céphaline activée
- [B] temps de Quick
- [C] temps de saignement
- [D] numération des plaquettes
- [E] dosage du fibrinogène

Afficher la réponse

9: C, D

10. Trois des tests suivants permettent l'*étude de la coagulation*:

- [A] temps de saignement

[B] temps de céphaline activée

[C] temps de Quick

[D] dosage du fibrinogène

[E] dosage de la plasmine

Afficher la réponse

10: B, C, D

Retour au début

Réponses

1: C, E

2: B, C

3: B, D

4: A, B, C

5: B

6: A, B

7: B, C, D, E

8: D

9: C, D

10: B, C, D

Retour au début

Chapitre 12 Bioénergétique

Pierre Varène

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Définitions

Il n'y a pas de vie sans échanges et transformations d'énergie: ce chapitre de bioénergétique est consacré à l'étude de ces phénomènes chez l'homme. Mais, alors que l'essentiel des échanges d'énergie, ainsi que leur contrôle, s'effectuent à l'échelle de l'organisme entier confronté à son environnement, inversement, les transformations d'énergie se situent à un autre niveau d'organisation: la cellule. Après une première partie introductive, la seconde traite de bioénergétique cellulaire, et les quatre suivantes décrivent les aspects principaux de la bioénergétique de l'organisme humain dans son ensemble.

Tous les êtres vivants, organismes animaux compris, sont des *systèmes ouverts*, c'est-à-dire qu'ils échangent avec leur environnement de la matière et de l'énergie. En ce qui concerne l'énergie, l'observation montre que ces échanges se font sous trois formes principales: chimique, thermique et mécanique. L'énergie chimique, quantitativement la plus importante, exige un support matériel; les échanges d'énergie sont donc, pour une large part, associés aux échanges de matière qui, de ce fait, doivent aussi être pris en compte.

En vue d'une nécessaire quantification, nous considérerons par la suite que les *entrées* de matière (M) ou d'énergie (W) sont toujours des *gains*, positifs pour l'organisme, alors que les sorties sont toujours des *pertes*, et donc comptées négativement¹.

Principes fondamentaux

Conservation de la masse: bilan de matière

Les organismes vivants, quels qu'ils soient, ne créent ni ne détruisent de matière, ce qui permet d'écrire un bilan de matière: les entrées de matière (gains, E_M) sont pondéralement égales aux sorties de matière (pertes, S_M), aux variations des stocks près (B_M).

Si E_M est supérieur à S_M , le bilan de matière B_M est positif et les stocks de matière s'accroissent: c'est le cas des organismes en croissance. Si E_M est inférieur à S_M , le bilan B_M est négatif et les stocks de matière diminuent, ce qui est le cas lors des périodes d'amaigrissement, le plus souvent pathologiques lorsqu'elles sont spontanées. Enfin, si E_M est égal à S_M , B_M est nul; c'est le cas de l'homme adulte normal en bonne santé. Cette troisième situation est qualifiée de *régime stationnaire*, caractérisé par une masse corporelle constante.

Conservation de l'énergie: bilan d'énergie

Comme dans le cas de la masse, les organismes vivants ne créent ni ne détruisent d'énergie. Un bilan d'énergie similaire peut donc être effectué: les

entrées d'énergie (E_E) sont égales aux sorties d'énergie (S_E), aux variations près des stocks d'énergie (B_E).

Comme dans le cas de la masse, et selon les valeurs respectives de E_E et S_E , B_E peut être positif, négatif ou nul suivant que l'organisme accroit, diminue ou conserve ses stocks d'énergie. Ceux-ci étant essentiellement d'origine chimique, et donc liés aux stocks de matière, les variations de la masse corporelle, si le bilan hydrique est nul, reflètent les tendances, sinon la valeur exacte, des variations du bilan d'énergie.

Équivalence des différentes formes d'énergie: unités de mesure

L'observation montre que les formes d'entrée et les formes de sortie de l'énergie sont différentes. Il existe donc une *transformation* de l'énergie dans l'organisme. Cette transformation, qui s'effectue au niveau cellulaire, porte le nom général de métabolisme énergétique. Transformation et conservation de l'énergie supposent, en accord avec le premier principe de la thermodynamique, une *équivalence des différentes formes d'énergie* entre elles. Cette équivalence, de grande importance pratique dans une discipline expérimentale comme la bioénergétique, pousse à respecter l'identité des unités de mesure quelle que soit la forme d'énergie considérée, chimique, thermique ou mécanique. On ne saurait trop conseiller d'utiliser les unités du *système international* (SI), joule et watt, au détriment d'unités de systèmes incohérents comme la calorie, le kilogrammètre, etc. Les tableaux 12.1 et 12.2 donnent les équivalences et les coefficients de conversion entre les unités du SI et les calories ou kilogrammètres encore parfois utilisés.

A	B	Joule	kcal	kg m
Joule		1	$239 \cdot 10^{-6}$	$102 \cdot 10^{-3}$
kcal		4 185	1	427
kg m		9,81	$2,34 \cdot 10^{-3}$	1

A = n B

Ex: 1 kCal = 4 185 J

A	B	Watt	kcal/h	kg m/min
Watt		1	$860 \cdot 10^{-3}$	6,116
kcal/h		1,163	1	7,112

kg m/min

164.10^{-3}

141.10^{-3}

1

A = n B

Ex: 1 kcal/h = 1,163 watt

Échanges de matière

Ces échanges s'effectuent par différentes voies, sous différentes formes, et sont souvent liés d'une façon ou d'une autre aux échanges d'énergie: la voie digestive, par l'absorption alimentaire et l'exonération fécale, ainsi que la voie rénale, par l'excrétion urinaire, participent aux échanges d'énergie chimique; la voie cutanée, par la sécrétion sudorale, intervient dans les échanges thermiques; la voie respiratoire, du fait de la fixation d'oxygène et du rejet de gaz carbonique, témoigne de la *nature aérobie* et reflète l'intensité du métabolisme énergétique cellulaire.

La matière échangée par les organismes animaux est de composition chimique élémentaire relativement simple. Elle est constituée en majeure partie de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote, généralement associés dans des structures moléculaires complexes. Les relations intramoléculaires réciproques de ces quatre composants constituent d'ailleurs le support essentiel de l'énergie chimique concernant les organismes animaux. Les échanges de matière comportent, de plus, un certain nombre de minéraux dont les principaux sont quantitativement le sodium, le potassium, le chlore, le calcium et le phosphore.

Échanges d'énergie

Énergie chimique

Les organismes animaux sont dits *hétérotrophes* car ils n'utilisent, comme source d'énergie, que l'énergie chimique constitutive d'un certain nombre de molécules organiques complexes, les lipides, les glucides et les protides d'origine animale ou végétale. L'énergie est libérée au profit de l'organisme par la *rupture des liaisons carbone-hydrogène* de ces molécules complexes et leur oxydation finale en gaz carbonique et en eau. L'énergie ainsi libérée est stockée, pour une utilisation ultérieure, par les petites *molécules phosphorées* que sont les adénosines phosphates (ATP, ADP) et la créatine phosphate (CP).

Ces processus énergétiques intracellulaires peuvent être résumés par la réaction:

Il est possible de déterminer la quantité W d'énergie chimique apportée à l'organisme par une substance alimentaire. Pour ce faire, la substance est oxydée, *in vitro*, dans un appareil appelé bombe calorimétrique. Il s'agit en fait de provoquer la combustion de la substance dans une atmosphère d'oxygène pur et de mesurer l'énergie thermique ainsi libérée. D'après le principe de

conservation de l'énergie, si les produits d'oxydation finale de la substance considérée sont identiques à ceux apparaissant dans l'organisme, les énergies mises en jeu dans la bombe et dans l'organisme sont identiques, *quelle que soit la succession des réactions chimiques* qui fait passer la substance de son état initial à son état final (principe de l'état initial et de l'état final). L'énergie chimique contenue par une substance est le plus souvent rapportée à son unité de masse, le gramme en général: cette quantité, exprimée en joules (ou calories) par gramme, est appelée *équivalent énergétique* de cette substance.

Pour les lipides et les glucides, composés exclusivement de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, l'application de cette méthode est relativement simple, les produits d'oxydation dans l'organisme et dans la bombe étant identiques: CO_2 et H_2O . L'équivalent énergétique moyen ainsi déterminé est respectivement de 38 et 17 kJ/g (9 et 4 kcal/g). Pour les protides, le problème est un peu plus complexe car leur dégradation conduit à $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{urée}$ dans l'organisme et à $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{N}_2$ dans la bombe, où l'urée est totalement oxydée. Pour retrouver la valeur de l'équivalent énergétique des protéines applicable à l'organisme, il faut donc soustraire de la quantité d'énergie obtenue à la bombe, celle qui revient à l'oxydation de l'urée. Dans ces conditions, l'équivalent énergétique moyen des protides est de 17 kJ/g (4 kcal/g), identique à celui des glucides (Tab. 12.3).

Tableau 12 .

	Glucose $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$		Ac. palmitique	Alanine
	Aérobiose	Anaérobiose	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	$\text{CH}_3\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$
Quantité de substance				
. en moles	1	1	1	1
. en grammes	180	180	256	89
O_2 consommé en moles	6	0	23	3
Produits finaux	$\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}$	$\text{H}_2\text{O},$ lactates	$\text{CO}_2, \text{H}_2\text{O}$	$\text{CO}_2,$ $\text{H}_2\text{O},$ urée
CO_2 produit en moles	6	0	16	2,5
Quotient respiratoire CO_2/O_2	1	-	0,7	0,83
Énergie totale libérée ΔG en kJ	2 871	197	9 793	1 318

ATP synthétisée en mole par mole	36	2	130	-
Énergie transférée à l'ATP en kJ	1 100	61	3 972	-
Rendement de la dégradation	0,38	0,31	0,41	-
Équivalent énergétique				
ΔG par mole O_2	479	-	426	439
ΔG par $dm^3 O_2$ (STPD)	21,4	-	19	20
ΔG par g de substrat	16	1,1	38	15

Que devient cette énergie dans l'organisme ? Dans un premier temps, comme cela a été évoqué plus haut et sera détaillé à propos de la bioénergétique cellulaire, elle est transférée à de petites molécules phosphorées (ATP, ADP) spécialisées dans le transport de l'énergie chimique au sein de l'organisme. Ultérieurement, elle gagne les sites où elle est utilisée. Ainsi, elle intervient dans la synthèse de la propre substance de l'organisme (anabolisme). De nouvelles molécules sont en effet construites en permanence pour remplacer celles qui sont détruites, même chez l'adulte dont le poids reste stable. Elle permet aussi de maintenir les différences de concentration d'un point à l'autre de l'organisme, par exemple de part et d'autre de la membrane cellulaire pour le Na^+ et le K^+ : la pompe à Na^+ est grosse consommatrice d'énergie. Cette énergie intervient encore dans les *transports* de matière dans l'organisme: progression du bol intestinal, circulation sanguine, ventilation pulmonaire, etc. Enfin, elle est nécessaire à la *contraction musculaire*, le muscle étant spécialisé dans la conversion de l'énergie chimique en énergie mécanique.

L'énergie chimique consommée est finalement transformée essentiellement en énergie thermique (80% de l'énergie initiale) et mécanique (20 %). À la différence d'autres espèces animales, il ne semble pas exister, chez l'homme adulte, de tissu spécifiquement consacré à la conversion de l'énergie chimique en énergie thermique comme le fait le muscle pour l'énergie mécanique. L'énergie thermique, chez l'homme, est en fait un sous-produit des transformations énergétiques. En effet, le rendement des réactions consommatrices d'énergie est toujours inférieur à l'unité, ce qui implique des pertes thermiques au cours de toutes les transformations énergétiques de l'organisme. Finalement, exception faite de l'énergie mécanique, toute l'énergie chimique consommée est transformée en chaleur.

Énergie mécanique

L'énergie mécanique est la forme de sortie d'énergie la plus apparente chez les organismes animaux: c'est l'énergie consommée pour le maintien de la posture,

la réalisation des gestes et mouvements, le déplacement de l'individu à la surface du globe. Elle trouve son origine dans la contraction musculaire liée au raccourcissement du sarcomère. Ce mécanisme s'accompagne de consommation d'énergie chimique fournie par l'ATP et d'un dégagement de chaleur relativement important, témoin du faible rendement de la transformation.

Par définition, l'énergie mécanique mise en jeu par un déplacement est égale au produit de la longueur du déplacement (l) par la force nécessaire à la réalisation de ce déplacement (F):

Ce principe est parfois d'application simple; par exemple, pour déplacer verticalement à la surface de la terre une masse de 1 kg sur une hauteur de 1 m, l'énergie mécanique mise en jeu est égale à $1 \text{ m} \times (1 \text{ kg} \times 9,81 \text{ m/s}^{-2}) = 9,81$ joules (la force étant dans ce cas le poids, c'est-à-dire le produit de la masse par l'accélération de la pesanteur). De même, un randonneur pesant 70 kg et portant un sac de 15 kg devra développer, pour s'élever de 100 m sur un chemin de montagne, une énergie mécanique de $100 \times (85 \times 9,81) = 83\,385$ joules¹. Si ce déplacement s'effectue en 20 min, la puissance mécanique moyenne développée sera de $83\,385 / (20 \times 60) = 69,5$ watts. Nous verrons plus loin que l'énergie chimique mise en jeu est environ cinq fois supérieure à l'énergie mécanique développée par le muscle.

Pour mesurer l'énergie mécanique mise en jeu dans des mouvements plus complexes ou pour pouvoir réaliser les études en laboratoire, le physiologiste utilise des matériels particuliers: les ergomètres. Ces appareils permettent de transformer l'énergie mécanique fournie par le sujet en une autre forme d'énergie plus facilement mesurable. Le plus connu de ces ergomètres est la bicyclette ergométrique, qui transforme l'énergie mécanique développée sur les pédales en énergie thermique ou électrique (frein de Prony, courants de Foucault). On peut aussi utiliser dans ce but des tapis roulants ou encore mesurer le déplacement de poids calibré (ergomètre de Mosso).

L'énergie mécanique développée dépendra évidemment du ou des groupe(s) musculaire(s) concerné(s) et de la nature du mouvement: la puissance développée par les membres inférieurs dans la course (plusieurs centaines de watts) est sans commune mesure avec celle que l'on peut mesurer lors du fléchissement des doigts (quelques watts).

Énergie thermique

Comme l'énergie mécanique, l'énergie thermique est, pour l'organisme, exclusivement une forme de sortie d'énergie. Elle en représente quantitativement la part principale.

Toutes les transformations énergétiques de l'organisme s'accompagnent du dégagement d'une certaine quantité de chaleur; c'est là la source principale, sinon exclusive, de la *chaleur animale*. Le seul tissu exclusivement calorigène que l'on connaisse actuellement dans le règne animal, et dont le rôle est de transformer l'énergie chimique en énergie thermique, est la graisse brune. Elle

est abondante et joue un rôle important chez certains animaux comme les hibernants; sa présence, possible chez le nouveau-né, est contestée chez l'homme adulte. L'organisme peut aussi recevoir de la chaleur du milieu environnant, mais cet apport ne participe que très peu et très épisodiquement à l'équilibre thermique: les mammifères sont des *endothermes*. Par ailleurs, quelle que soit son origine, cette énergie thermique ne peut en aucune manière être transformée, *in vivo*, en une autre forme d'énergie: les organismes animaux ne sont pas des machines thermiques. La chaleur ne peut pas non plus être stockée, la majorité des êtres vivants tolérant mal les variations thermiques importantes. Elle doit donc être échangée avec l'environnement.

Ces échanges thermiques s'effectuent entre des milieux à température ou humidité différentes, sous quatre formes: *radiation*, *convection*, *conduction*, *évaporation*. Ils peuvent être illustrés et quantifiés à l'aide du modèle thermique de l'organisme dans son environnement représenté à la figure 12.1. Ce modèle est bicompartimental; il comprend le *noyau central*, à température T_c constante chez les endothermes ou homéothermes comme l'homme (nous verrons comment T_c est maintenue constante ultérieurement) et l'*écorce périphérique*, à température T_{sk} (sk pour *skin*) variable. Cet organisme baigne dans un milieu fluide dont la température est T_a : ce milieu est l'eau pour les animaux marins et l'air pour les animaux terrestres et, dans ce cas, il faut faire figurer un support solide à température T_k . Enfin, ce milieu est contenu dans une enceinte limitée par une paroi bien réelle lorsqu'il s'agit des murs de la pièce dans laquelle vit l'individu, plus difficile à imaginer lorsqu'il s'agit de l'atmosphère, mais il faut se souvenir qu'il ne s'agit là que d'une *paroi* thermique caractérisée uniquement, pour ce qui nous intéresse, par sa température T_w .

Échanges par radiation

Ces échanges s'effectuent entre des *surfaces à températures différentes*. Le rayonnement thermique est un rayonnement électromagnétique (du même type que le rayonnement visible, les ondes radio ou les rayons X) émis par les corps en fonction de leur température et reçu par eux selon leurs propriétés de surface. Sa propagation n'exige pas de support matériel mais un milieu transparent. La longueur d'onde du rayonnement émis dépend de la température du corps émetteur. Elle est d'autant plus courte que la température du corps émetteur est élevée (loi de Wien): le soleil, dont la température est de plus de 5 000°C, émet dans le domaine des radiations visibles (longueur d'onde inférieure à 10^{-6} m); le mur d'une pièce à 20 °C émet dans l'infrarouge (longueur d'onde supérieure à 10^{-4} m). À la réception, un *corps noir* absorbe la totalité de l'énergie incidente: c'est le cas de la peau humaine, quelle que soit sa couleur, dans le domaine de l'infrarouge. En revanche, pour ce qui est du rayonnement visible, la peau réfléchit une part importante de l'énergie incidente. C'est ce rayonnement réfléchi qui est capté par la rétine. La surface cutanée étant à la fois émettrice et réceptrice, le

résultat net de ces échanges par radiation ($\dot{W}_R$ en watts) est exprimé par une relation simplifiée dérivée de la loi générale de Stephan-Boltzman:

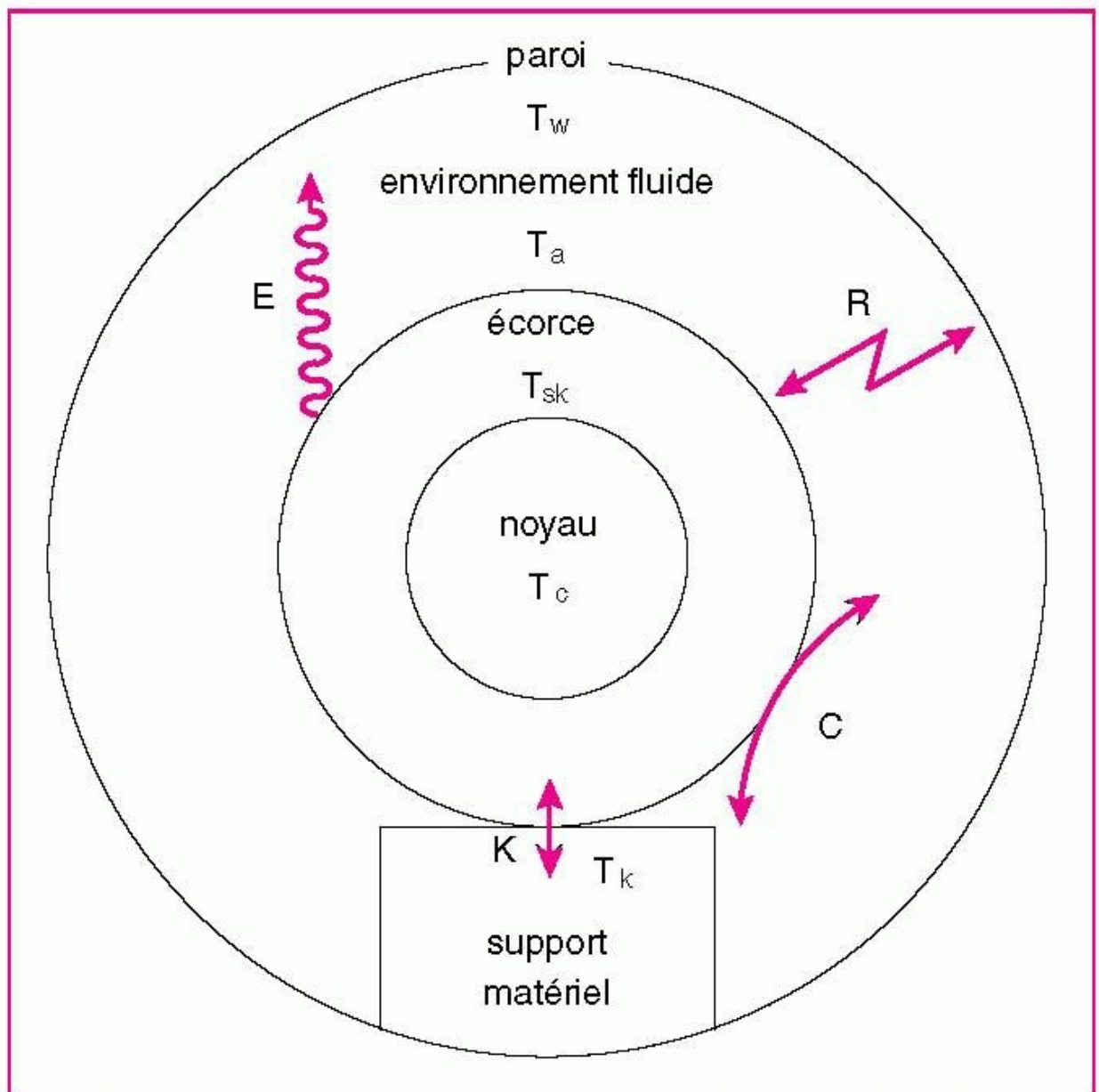


Figure 12.1 Représentation des quatre formes d'échange de chaleur: radiation R , convection C , conduction K , évaporation E , sur le modèle thermique bicompartimental (noyau-écorce) de l'organisme. T_w = température des parois; T_a = température ambiante; T_{sk} = température cutanée; T_c = température centrale; T_k = température du support.

dans laquelle h_R est une constante, le coefficient d'échange thermique par radiation ($5 \text{ W/m}^2/^\circ\text{C}$ environ), et A_R la surface cutanée exposée à ces échanges. Cette relation, obtenue par approximation, n'est valable que lorsque $T_{sk} - T_w < 30 \text{ }^\circ\text{C}$; pour des différences de température supérieures, il faut utiliser la loi de Stephan-Boltzman non simplifiée. C'est le cas, par exemple, lors de l'exposition au soleil ou à toute autre source de chaleur à température élevée (poêle, cheminée, etc.).

Ces échanges par radiation représentent une part importante des échanges thermiques chez l'homme. Prenons par exemple le cas d'un sujet dont la température cutanée est de 30 °C et qui est exposé nu dans une pièce dont la température des murs est de 20 °C. L'équation (6) montre que les échanges par radiation s'élèveront à $5 \times -10 = -50 \text{ W/m}^2$. Le signe négatif indique qu'il s'agit d'une perte (ce pourrait être un gain si $T_w > T_{sk}$). Sa valeur est à elle seule plus élevée que la valeur du métabolisme de base du sujet (voir plus loin «Dépenses énergétiques de fond»). Cela signifie que ce sujet perd, par radiation, plus de chaleur qu'il n'en produit, et donc qu'il se refroidit.

L'équation (6) montre comment peut être modifiée la valeur de ces échanges par radiation; le rôle physiologique de la vasomotricité cutanée est de modifier T_{sk} ; la climatisation de nos appartements permet de jouer sur T_w et, enfin, le port de vêtements adaptés ou, à défaut, notre comportement (recroquevillement au froid par exemple) permet de faire varier la surface cutanée exposée aux échanges.

Échanges par convection

Ces échanges s'effectuent entre deux milieux de *températures différentes se déplaçant* l'un par rapport à l'autre. Dans le cas des animaux, ce sont les échanges qui ont lieu entre la surface cutanée et le fluide ambiant qui se déplace par rapport à cette surface, ou entre la paroi des voies aériennes (fosses nasales, trachée, bronches) et les gaz qui s'y écoulent. Cette *convection* peut être *forcée*, ce qui est le cas des voies aériennes ou lorsqu'un sujet s'expose au vent, ou bien *spontanée*, lorsque le déplacement du fluide ne s'effectue que du fait de la variation de sa température à proximité de la surface. Dans le cas des échanges cutanés, l'énergie thermique échangée par convection par unité de temps ($\dot{W}_C$ en watts) peut être calculée par l'équation:

h_C étant un coefficient d'échange par convection, théoriquement constant dans l'air (5 W/m²/°C), mais en fait augmentant, jusqu'à doubler, lorsque la vitesse de déplacement du fluide s'accroît. A_C est la surface cutanée exposée aux échanges par convection.

Dans ce cas, comme dans celui des échanges par radiation, on peut calculer, à partir de l'équation (7) que, pour une température ambiante de 20 °C et une température cutanée de 30°C, un sujet perdra 50 W/m² de surface cutanée exposée aux échanges par convection. Cette valeur, elle aussi supérieure au métabolisme de base du sujet, viendra éventuellement s'ajouter aux échanges par radiation. Dans ce cas aussi, les échanges thermiques peuvent varier soit par modification vasomotrice de T_{sk} , soit par variation de la température ambiante ou de la surface couverte par les vêtements. Enfin, si T_a est supérieure à T_{sk} , $\dot{W}_C$ est positif et il y a alors gain thermique.

Échanges par conduction

Ces échanges thermiques s'effectuent entre deux milieux de *températures différentes*, mais *sans qu'il y ait déplacement* de l'un par rapport à l'autre. Dans le cas des animaux terrestres, ces échanges ont lieu entre la surface cutanée et les solides ou les fluides avec lesquels la peau est en contact sans déplacement, par exemple le support matériel de ces animaux ou l'air retenu dans l'épaisseur de la fourrure. Pour l'homme, ces échanges se feront avec le sol, le siège, les vêtements et l'air qu'ils emprisonnent.

Par unité de temps, ces échanges par conduction ($\dot{W}_K$ en watts) sont calculés par l'équation:

dans laquelle on retrouve les mêmes termes que dans les équations précédentes, T_K température de la substance en contact avec la peau, T_{sk} température cutanée, h_K coefficient d'échange par conduction, A_K surface de contact.

La valeur du coefficient h_K varie beaucoup d'un corps à l'autre; par exemple, pour les fluides, il est beaucoup plus faible pour l'air que pour l'eau. En ce qui concerne les solides, h_K est très élevé pour les solides d'origine minérale (marbre, métal, etc.), et très faible pour les solides d'origine biologique, qu'ils soient vivants ou morts (bois, laine, soie, coton, etc.). Ceci explique qu'à température égale, l'eau paraisse plus fraîche que l'air, le marbre plus froid que le bois, et que nous préférions un mobilier en bois et des vêtements ou une literie en fibres végétales ou animales. En pratique, ces échanges sont quantitativement peu importants dans la vie courante, car soit le contact se réalise avec un matériau à coefficient h_K élevé et A_K , la surface de contact, est alors réduite naturellement ou artificiellement (contact des pieds sur le sol par exemple), soit la surface de contact est étendue et on préfère alors spontanément des matériaux à h_K faible dans la confection des sièges, des vêtements ou de la literie par exemple.

Pour un bref laps de temps, ces échanges peuvent prendre une valeur très élevée; c'est le cas de l'immersion dans l'eau qui n'est qu'accidentellement prolongée au-delà d'une heure. Le plus souvent, les échanges par conduction et par convection sont comptabilisés ensemble.

Échanges par évaporation

L'évaporation de l'eau, c'est-à-dire son *passage de l'état de liquide à l'état de vapeur* met en jeu, comme tout changement d'état de la matière, une certaine quantité d'énergie. Il s'agit d'une *consommation d'énergie thermique* qui s'élève à 2 425 J (ou 0,58 kcal) par gramme d'eau évaporée (chaleur latente d'évaporation). Lorsque l'évaporation se produit à la surface de la peau ou de l'épithélium naso-trachéobronchique, sites principaux d'évaporation de notre organisme, l'énergie thermique nécessaire est fournie par l'organisme. Elle correspond donc toujours pour l'organisme à une perte d'énergie thermique qui peut être estimée en multipliant la masse d'eau évaporée (m_{H_2O}) par la chaleur latente d'évaporation de l'eau (λ):

Rapporté à l'unité de temps, $\dot{m}_{H_2O}$ est le débit d'eau évaporée:

Dans les voies respiratoires, l'eau évaporée est celle qui humidifie en permanence la muqueuse de la trachée et des bronches. Au niveau cutané, c'est essentiellement l'eau de la sueur sécrétée par les glandes sudoripares. La peau humaine, à la différence de celle de nombreux animaux comme le chien ou le chat, est abondamment pourvue de glandes sudoripares.

Cependant, pour participer aux échanges thermiques, la sueur sécrétée doit s'évaporer et non ruisseler à la surface de la peau. L'équation (10) met en relation les facteurs déterminant cette évaporation et l'énergie thermique dissipée:

Cette équation est très voisine des équations (6), (7) et (8), à cela près que la différence de température est remplacée par la différence des pressions partielles de vapeur d'eau au niveau de la peau $P_{sk}H_2O$ et du milieu ambiant P_aH_2O . A_E est la surface cutanée mouillée de sueur et h_E le coefficient d'échange thermique par évaporation de la surface, lui-même fonction de la vitesse de déplacement de l'air à la surface de la peau¹.

Pour h_E et A_E donnés, $\dot{W}_E$ sera d'autant plus grand que la différence des pressions partielles de vapeur d'eau est plus élevée. $P_{sk}H_2O$ dépend de T_{sk} et P_aH_2O exprime l'humidité du milieu ambiant. L'évaporation sera donc d'autant plus forte que l'humidité ambiante sera faible et inversement.

Au total, l'ensemble des échanges thermiques entre l'organisme et son environnement ($\dot{W}$) peut ainsi être représenté à chaque instant par la somme algébrique des quatre facteurs, radiation, convection, conduction, évaporation:

Échanges thermiques entre le noyau et l'écorce

Nous avons envisagé ci-dessus les échanges thermiques de l'organisme avec son environnement, mais les deux compartiments thermiques de l'organisme, noyau et écorce (Fig. 12.1), sont, en général, à des températures différentes et doivent donc échanger entre eux de la chaleur. Comment s'effectuent ces échanges thermiques au sein de l'organisme ?

Des quatre modalités possibles, radiation et évaporation sont à exclure pour des raisons évidentes: le milieu tissulaire est opaque, empêchant la radiation, et aqueux, rendant l'évaporation impossible. La conduction thermique est très faible du fait de la faible valeur du coefficient h_K des tissus vivants (Éq. 8); c'est en fait par convection, assurée par la circulation sanguine, que se font les

principaux échanges thermiques entre le noyau et l'écorce. Ces échanges peuvent s'exprimer par l'équation:

dans laquelle le coefficient d'échange h , appelé parfois conductance physiologique, est égal au produit du débit sanguin entre noyau et écorce (il s'agit en fait du débit sanguin cutané &OV0422_{sk}) par la chaleur spécifique volumique du sang (C):

L'un des intérêts de l'équation (12) est de montrer clairement que les échanges thermiques entre le noyau et l'écorce dépendent directement du débit sanguin entre ces deux compartiments.

Nous verrons plus loin le rôle joué par les variations de ce débit dans l'homéostasie thermique de l'organisme.

Les organismes animaux vivants, l'homme en particulier, sont traversés en permanence par un double courant de matière et d'énergie parfois difficilement dissociables. Leur hétérotrophie leur impose des sources d'énergie chimique élaborées par d'autres organismes vivants végétaux ou animaux. Ils restituent cette énergie à leur environnement sous forme de chaleur principalement et sous forme mécanique pour une moindre part.

Ces transformations d'énergie, qui respectent le principe d'équivalence, sont le résultat d'un métabolisme énergétique complexe, dont l'estimation quantitative globale est l'un des aspects de la bioénergétique que nous envisagerons plus loin. Mais ces transformations ne sont possibles qu'après une «mise en forme» de l'énergie chimique pour lui permettre d'être utilisable par toute cellule de l'organisme, quelle que soit sa fonction et ses besoins énergétiques. C'est cette «mise en forme» de l'énergie chimique au niveau cellulaire que nous allons envisager dans le chapitre suivant. L'utilisation ultime de l'énergie chimique et sa transformation en d'autres formes d'énergie dépendent de la spécialisation cellulaire (muscle, glande, etc.).

Retour au début

BIOÉNERGETIQUE CELLULAIRE

En ce domaine qui confine celui de la respiration tissulaire, les connaissances sont d'acquisition récente: elles datent du XX^e siècle et même essentiellement de sa deuxième moitié. Deux prix Nobel ont couronné ces travaux: celui de H. Krebs en 1953 et celui de P. Mitchell en 1978. Les recherches de ces auteurs et de nombreux autres ont contribué à donner à la physiologie cellulaire le développement qu'elle connaît actuellement.

Données générales

La combustion des substrats énergétiques dans la bombe calorimétrique résume la bioénergétique cellulaire (Éq. 3 et 4). Cette combustion ne peut se dérouler de la même façon explosive dans la cellule, l'énergie qu'elle libère

étant trop importante. Pour être utilisable par la cellule, cette libération d'énergie doit être fractionnée. Ce phénomène est réalisé par le transfert progressif de l'énergie chimique potentielle des substrats énergétiques initiaux (lipides, glucides, protides) à des molécules de moindre charge énergétique qui, à leur tour, pourront libérer localement cette énergie par petites quantités selon les besoins cellulaires spécifiques (muscles, glandes, etc.).

Ce rôle de transporteur énergétique intermédiaire est essentiellement tenu par une molécule appartenant à la famille des nucléotides: l'adénosine triphosphate (ATP). Cet ATP est synthétisé par l'addition d'un groupe phosphate inorganique (P_i) à l'adénosine diphosphate (ADP), réaction endergonique à laquelle les substrats énergétiques fournissent l'énergie nécessaire. Cette énergie est, au moins partiellement, stockée dans la liaison, dite riche en énergie, du troisième groupe phosphate de l'ATP avec le deuxième groupe phosphate de l'ADP. L'hydrolyse ultérieure de cette liaison transforme l'ATP en ADP (Éq. 13) et dégage, en conditions standard, 30 kJ d'énergie libre, utilisables par la cellule pour ses besoins vitaux spécifiques (synthèses, contraction musculaire, pompe à Na^+ , etc.). Le résidu ADP (et phosphate) de cette hydrolyse pourra à nouveau être utilisé comme accepteur d'énergie par sa transformation en ATP, et ainsi de suite en fonction des besoins.

Une autre liaison riche en énergie est utilisée par les cellules vivantes comme site de stockage temporaire de l'énergie. Il s'agit de la liaison thiolester que peut contracter un autre nucléotide, le coenzyme A (CoA) avec de petites molécules organiques, l'acide acétique par exemple.

Il convient cependant de noter que, quels que soient les intermédiaires, ces transferts énergétiques s'accompagnent d'une perte d'énergie potentiellement utilisable par la cellule. Cette énergie *perdue* apparaît sous forme de chaleur au cours de réactions dont le rendement, en terme d'énergie chimique potentielle, est inférieur à l'unité.

Comment s'effectuent ces transferts ? Deux modalités sont utilisées: soit le substrat cède directement une liaison riche en énergie à l'ADP permettant la synthèse d'ATP. Cette modalité porte le nom de phosphorylation par le substrat. Soit ce transfert se fait par l'intermédiaire d'un transporteur d'hydrogène intervenant dans des réactions d'oxydoréduction.

En règle générale, une réaction d'oxydoréduction consiste en un transfert de protons (H^+) et d'électrons (e^-) d'un donneur (agent réducteur) qui s'oxyde à un receveur (agent oxydant) qui se réduit (Éq. 14). Le transfert d'un H^+ et de deux e^- peut être considéré comme le transfert d'un ion hydrure, H^- . Ce faisant, cette réaction d'oxydoréduction s'accompagne de la libération d'une certaine quantité d'énergie, car les électrons se lient plus fortement aux receveurs qu'ils n'étaient liés aux donneurs, ce qui signifie que les électrons ainsi transférés perdent une partie de leur énergie potentielle. Les premiers donneurs sont les grosses molécules fortement hydrogénées de lipides, glucides ou protides, ou leurs dérivés, le dernier receveur étant l'oxygène. Entre les deux se situent les transporteurs d' H^+ et d' e^- .

Le plus important de ces transporteurs est une pyridine nucléotide: le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) issu de la vitamine PP. Lors de sa réduction de NAD^+ en $\text{NADH} + \text{H}^+$, ce coenzyme gagne une partie de l'énergie potentielle qui était contenue dans le substrat qui s'oxyde. Lors de son oxydation ultérieure en NAD^+ , le NADH restitue cette énergie (Éq. 14 , 15 , 16) qui peut être transférée à l'ATP. Dans des conditions normales d'oxygénation cellulaire, cette oxydation se fait par transfert d'électrons jusqu'à l'oxygène moléculaire à travers la chaîne respiratoire des cytochromes. L'oxygène accepte deux e^- et deux H^+ pour former de l'eau. Dans ce cas, l'oxydation de NADH permet la synthèse de trois molécules d'ATP. En l'absence d'oxygène, le NADH peut transférer les électrons et les protons à d'autres accepteurs. C'est le cas, par exemple, de l'acide pyruvique dont la réduction en acide lactique accompagne l'oxydation de NADH en NAD^+ . Mais cette dernière réaction ne permet pas la synthèse d'ATP.

La flavine adénine dinucléotide (FAD) est aussi un transporteur d' e^- et d' H^+ par transformation réversible en FADH_2 . Son oxydation de FADH_2 en FAD, en présence d'oxygène, dans la chaîne respiratoire, s'accompagne de la synthèse de deux molécules d'ATP. Comme le NAD, ce dinucléotide contient un composant issu du groupe des vitamines B, la riboflavine.

Il est important de noter que le rôle de transporteur d' e^- et d' H^+ des molécules de NAD ou de FAD implique le passage successif de la forme oxydée à la forme réduite et réciproquement (Éq. 15 et 16). Le recyclage permanent de ces transporteurs, de même que celui de l'ADP en ATP et inversement, évite à la cellule la synthèse réitérée de ces composés complexes, synthèse qui serait énergétiquement très coûteuse. Le défaut de recyclage stoppe les processus métaboliques cellulaires. Là réside une des modalités de contrôle du métabolisme cellulaire lorsque le besoin énergétique décroît. Ce peut être aussi l'effet non physiologique de substances inhibitrices toxiques, comme l'oxyde de carbone ou les cyanures, qui bloquent le fonctionnement de la chaîne respiratoire.

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que les molécules d'ATP, CoA, NAD, FAD, appartiennent toutes à la famille des nucléotides, famille dont font partie aussi les molécules chargées de la transmission de l'information génétique comme l'acide désoxyribonucléique. Il s'agit là de composés présents dès l'origine des temps biologiques dans les cellules vivantes dont ils assurent les fonctions primordiales. Ils sont retrouvés actuellement dans toutes les espèces animales vivantes, de la bactérie à l'homme¹.

Voies du métabolisme énergétique cellulaire

La dégradation (catabolisme) intracellulaire des substrats énergétiques (lipides, glucides, protides) s'effectue par étapes successives permettant la libération progressive de leur énergie potentielle. La présence d'enzymes spécifiques, catalysant chacune des étapes, assure un ordre bien défini dans le déroulement de ce processus. Par ailleurs, la localisation précise de ces enzymes dans la cellule détermine le site au niveau duquel se déroule chacune

de ces transformations.

Nous prendrons pour exemple le catabolisme des glucides. Nous verrons par la suite comment lipides et protides s'insèrent dans la succession de ces réactions.

Le glucose pénètre dans la cellule à partir du milieu intérieur. Cette pénétration est facilitée, comme d'ailleurs celle des acides gras ou des acides aminés, par l'insuline (voir plus loin «Gestion des stocks d'énergie chimique»). À l'intérieur de la cellule, ce glucose entre directement dans le processus catabolique ou bien est stocké, temporairement, sous forme de son polymère, le glycogène qui, suivant le besoin, le restituera. Le catabolisme énergétique du glucose peut être divisé en trois phases principales: une phase anaérobie, la glycolyse, et deux phases qui nécessitent la présence d'oxygène, le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire. Il est à noter que d'autres voies cataboliques peuvent être empruntées par les glucides; c'est le cas par exemple de la voie des pentoses, mais elles n'ont pas pour but de fournir de l'énergie à la cellule, et seront donc exclues de cet exposé. (À ce sujet, voir les traités de biochimie métabolique.)

Glycolyse

Cette glycolyse, ou voie d'Embden-Meyerhof, comprend une dizaine de stades successifs qui conduisent de la molécule de glucose à deux molécules de pyruvate ou deux molécules de lactate (Fig. 12.2). Toutes les enzymes nécessaires sont présentes dans le cytoplasme cellulaire, c'est donc à ce niveau qu'elle se déroule.

Elle débute par une réaction de phosphorylation du glucose, qui nécessite la dégradation d'une molécule d'ATP en ADP et consomme donc de l'énergie. Le glucose 6 phosphate ainsi formé, comme toutes les molécules intermédiaires entre lui et le pyruvate, comporte un groupement phosphate ionisé qui empêche ces composés de quitter la cellule, la membrane cellulaire étant pratiquement imperméable aux molécules ionisées. Il est à noter que si le glucose provient du stock de glycogène de la cellule, le glucose 6 phosphate est formé sans imposer la dégradation d'une molécule d'ATP, donc sans consommation d'énergie. Par contre, dans tous les cas, une nouvelle molécule d'ATP doit fournir l'énergie nécessaire à la 3^e étape de la glycolyse, transformant le fructose 6 phosphate issu du glucose 6 phosphate en fructose 1,6-diphosphate. Dans cette première partie, la glycolyse n'a donc été que consommatrice d'énergie. C'est dans sa deuxième partie, celle des molécules à trois atomes de carbone, que seront synthétisées des molécules d'ATP: à la 6^e étape, lors de la transformation de 1,3-diphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate, et à la 9^e étape lorsque le phosphoénol pyruvate est déphosphorylé en pyruvate. Comme cette deuxième partie de la glycolyse est double, puisqu'une molécule de glucose donne naissance à deux molécules de phosphoglycéraldéhyde, c'est donc quatre molécules d'ATP qui sont synthétisées à partir d'une molécule de glucose. (Ces phosphorylations des ADP en ATP ne nécessitant pas d'oxygène, à la différence des phosphorylations oxydatives intervenant dans la chaîne respiratoire, sont de bons exemples de phosphorylation par le substrat.)

Cependant, à la 5^e étape, la phosphorylation de la 3-phosphoglycéraldéhyde

en 1,3-diphosphoglycérate s'accompagne du transfert de deux e^- et d'un H^+ à NAD^+ , formant ainsi deux NADH par molécule de glucose. Le devenir de ces deux NADH est différent suivant que de l'oxygène en quantité suffisante est présent ou non dans la cellule. Si l'oxygène est en quantité suffisante, le NADH est oxydé au niveau de la chaîne respiratoire (comme nous le verrons plus loin). L'oxydation de chaque molécule de NADH permettant la synthèse de trois molécules d'ATP, ce seront donc six molécules supplémentaires d'ATP qui seront synthétisées par molécule de glucose glycolysé. Si l'oxygène est absent ou présent en quantité insuffisante, le pyruvate issu de la glycolyse fonctionne comme un accepteur d'hydrogène et d'électron vis-à-vis de NADH. Il se transforme en lactate en même temps que le NADH est recyclé en NAD^+ . Cette réaction, ainsi que nous l'avons déjà évoquée, ne donne pas lieu à une synthèse d'ATP.

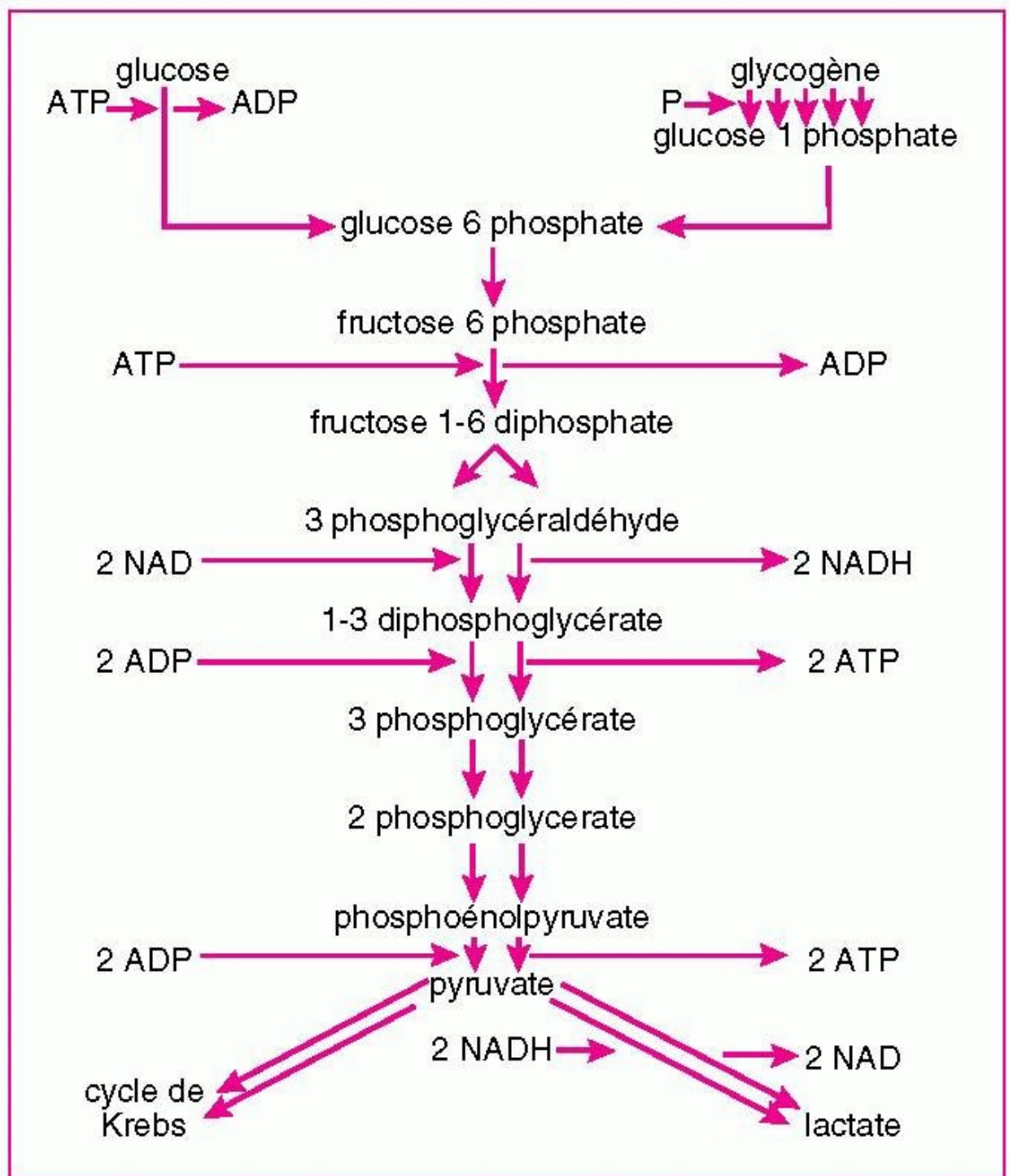


Figure 12.2 Étapes successives de la glycolyse.

Le bilan de cette phase de glycolyse peut donc s'établir de la façon suivante (Éq. 17):

- en présence d'une quantité d'oxygène suffisante, une molécule de glucose est scindée en deux molécules de pyruvate dont la dégradation se poursuivra dans la phase suivante du cycle de Krebs. Le gain énergétique net pour la cellule est dans ce cas de huit molécules d'ATP (et même neuf molécules d'ATP si le glucose provient du stock glycogénique);

- si l'oxygène est absent ou présent en quantité insuffisante, la glycolyse d'une molécule de glucose aboutit à la synthèse de deux molécules de lactate. Dans ce cas, le gain énergétique net pour la cellule n'est que de deux molécules d'ATP, au maximum trois si le glucose 6 phosphate provient des stocks glycogéniques.

Cette seconde modalité de catabolisme glucidique, qualifiée de fermentation, se rencontre chez certaines bactéries. C'est le cas par exemple des levures vivant et se multipliant par fermentation alcoolique du glucose, processus très voisin de la glycolyse que nous venons de décrire. Mais les animaux supérieurs sont des organismes aérobies, ce qui signifie que l'oxygène leur est nécessaire pour poursuivre la dégradation des substrats énergétiques de la façon que nous verrons plus loin. Cependant, pendant un temps bref, la cellule eucaryote, la fibre musculaire par exemple, peut se contenter de la glycolyse comme source d'énergie. C'est ce qui se passe lors d'exercices musculaires brefs et intenses, ainsi que les pratiquent l'haltérophile ou le coureur de 100 m, ou bien même tout individu dans les premières dizaines de secondes d'un exercice modéré. Dans ces situations, où l'apport d'oxygène par voie respiratoire est temporairement insuffisant, la glycolyse représente la principale, sinon la seule, source d'ATP pour le myocyte. On observe alors une augmentation de la concentration de lactate sanguin en provenance du métabolisme cellulaire. Certaines cellules de l'organisme (muscle cardiaque, muscle squelettique, foie, rein) ont la possibilité de réintégrer l'acide lactique dans les processus métaboliques et ainsi de l'utiliser ultérieurement comme source d'énergie ou bien comme matière première de synthèse. Mais ces transformations nécessitent un apport d'oxygène. Comme ce dernier est temporairement différé, on considère que le lactate accumulé représente en quelque sorte une dette d'oxygène pour l'organisme. Cette dette devra être remboursée dès que des conditions d'aérobiose satisfaisantes seront réunies.

Phases aérobies du métabolisme énergétique

Ces deux phases permettent la dégradation complète du pyruvate issu de la glycolyse en CO_2 au niveau du cycle de Krebs, et en H_2O au niveau de la chaîne respiratoire. Ces deux phases sont interdépendantes l'une de l'autre car, bien que l'oxygène n'intervienne pas directement dans le cycle de Krebs, celui-ci ne peut se dérouler normalement que si les accepteurs d'hydrogène, qui lui sont nécessaires, peuvent être en permanence recyclés dans la chaîne respiratoire, par cession d' e^- et d' H^+ à l'oxygène.

Mitochondries

C'est au niveau des mitochondries que se déroulent ces deux phases. Les mitochondries, dont la dénomination provient de deux racines grecques signifiant filaments et granules, sont des composants cellulaires décrits comme essentiellement formés de deux membranes de structure lipidoprotidique limitant un espace intermembranaire (Fig. 12.3). La membrane interne forme de nombreux diverticules, les crêtes mitochondriales, subdivisant la matrice mitochondriale. La destruction contrôlée (réalisée par des détergents ou les

ultrasons) de cette ultrastructure a permis la localisation relativement précise de tous les agents, enzymes ou transporteurs d'e⁻, du métabolisme énergétique aérobie.

L'analyse morphométrique a montré que les mitochondries sont d'autant plus nombreuses que la cellule est plus volumineuse: le spermatozoïde, cellule de petit volume, ne possède que quelques dizaines de mitochondries contre plusieurs centaines pour les grandes cellules musculaires ou hépatiques. Rapportée au volume cellulaire, la densité mitochondriale dépend de l'activité métabolique, comme le montre la comparaison d'un adipocyte brun avec un adipocyte blanc. Mais il dépend surtout de l'activité métabolique aérobie. Ainsi, dans le muscle squelettique, la densité mitochondriale est fonction du type de fibre: les fibres rouges, lentes, à métabolisme essentiellement aérobie, sont environ dix fois plus riches en mitochondries que les fibres blanches, rapides, qui empruntent à la glycolyse une grande partie de leur ATP. Dans le même ordre d'idées, par comparaison de sujets entraînés et sédentaires, Weibel et ses collaborateurs ont montré que la densité mitochondriale mesurée au niveau des muscles de la jambe augmentait comme la consommation maximale d'oxygène des sujets. La même différence a été observée par Howald chez des jumeaux de niveau d'entraînement différent.

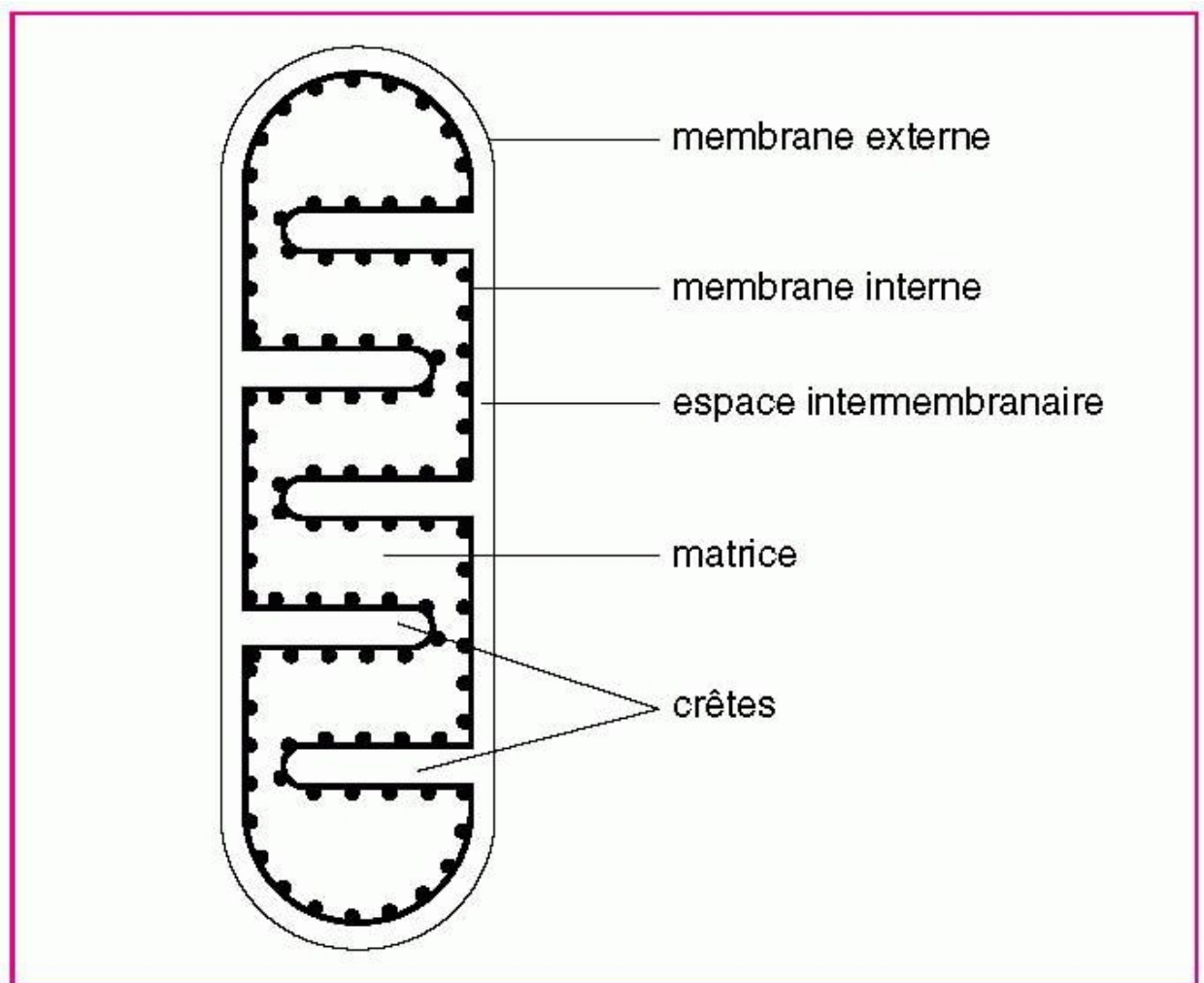


Figure 12.3 Schéma de la mitochondrie.

Bien que certains de leurs composants protéiques proviennent des ribosomes du réticulum endoplasmique cellulaire, les mitochondries possèdent leur propre matériel génétique, ce qui leur confère une relative autonomie. En particulier, il semble bien établi que lors de la division cellulaire, elles se divisent elles-mêmes pour se répartir et croître dans les deux cellules filles. Ceci confirmerait l'hypothèse selon laquelle leur présence actuelle dans les cellules eucaryotes serait le résultat évolutif d'une association symbiotique de ces cellules initialement anaérobies avec des organismes bactériens aérobies.

Cycle de Krebs

La douzaine d'enzymes spécifiques catabolysant la succession des réactions du cycle de Krebs a été localisée dans la matrice mitochondriale; c'est donc là qu'il se déroule. Les substrats énergétiques entrent dans le cycle de Krebs sous la forme d'acétyl CoA (Fig. 12.4). Cet acétyl CoA provient soit des pyruvates issus de la glycolyse, soit de la β -oxydation des acides gras. En provenance de l'acide pyruvique, l'acétyl CoA est synthétisé par décarboxylation oxydative en présence de pyruvate déshydrogénase. Une molécule de NADH à partir de NAD^+ et une molécule de CO_2 sont formées simultanément. La première réaction du cycle proprement dit est une condensation de l'acétyl CoA avec une molécule d'oxaloacétate, qui aboutit à la formation d'un acide tricarboxylique à six atomes de carbone, l'acide citrique, d'où le nom de cycle de l'acide citrique ou cycle des acides tricarboxyliques donné parfois au cycle de Krebs. Cette réaction libère le CoA qui devient ainsi disponible pour une nouvelle association avec un radical acétyl. À partir de là, et à travers une série d'étapes successives décrites dans la figure 12.4 , une molécule de citrate donne une molécule d'oxaloacétate (qui pourra à nouveau s'associer à un acétyl CoA). Au cours du cycle, deux molécules d'eau sont consommées et deux molécules de CO_2 sont formées par décarboxylation de l'isocitrate en alphacétoglutarate, puis de l'alpha cétoglutarate en succinyl-CoA, ramenant le squelette carboné de six à quatre atomes de carbone. Ces deux dernières réactions de décarboxylation s'accompagnent de la réduction de deux NAD^+ en deux NADH. Dans la partie du cycle intéressant les composés à quatre atomes de carbone, deux autres molécules de transporteur seront hydrogénées par oxydation, l'une du succinate en fumarate (FAD , FADH_2), l'autre du malate en oxaloacétate (NAD^+ , NADH). Par ailleurs, le succinyl CoA dispose d'une liaison riche en énergie qui pourra être transférée à une molécule d'ADP. Mais le gain énergétique est nul, car cette liaison riche en énergie a dû être introduite dans le cycle par le système enzymatique complexe catalysant la décarboxylation oxydative de l'alpha cétoglutarate.

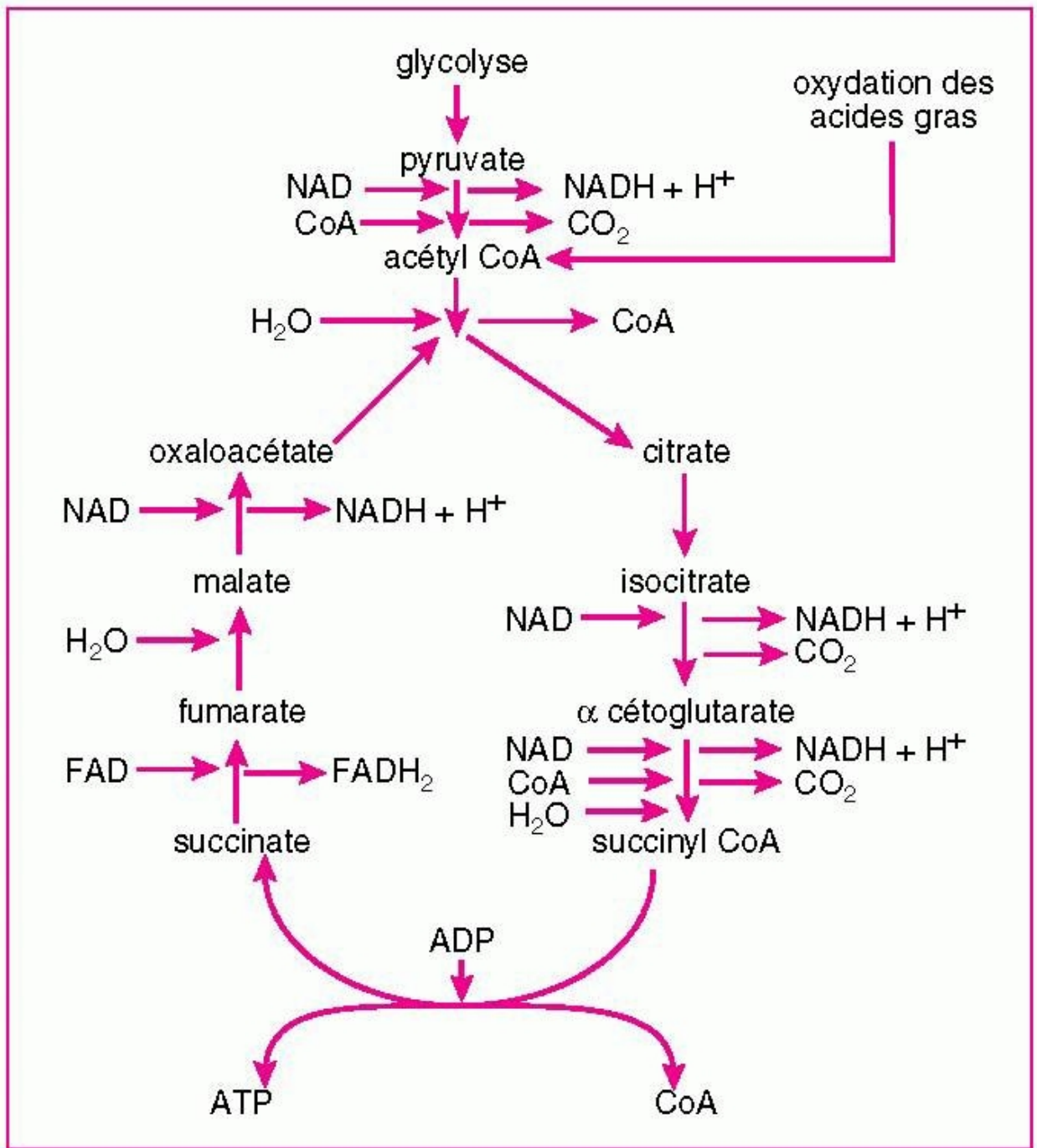


Figure 12.4 Le cycle de Krebs.

À partir d'une molécule de pyruvate, le bilan net de cette phase métabolique peut s'écrire:

Les quatre (NADH + H⁺) et le FADH₂ devront obligatoirement être recyclés par oxydation dans la chaîne respiratoire en NAD⁺ et en FAD pour être réintroduits dans le cycle et permettre ainsi sa poursuite. Mais cette oxydation s'accompagnera de la synthèse de 14 molécules d'ATP. (Deux molécules d'ATP par molécule de FADH, trois molécules d'ATP par molécule de NADH). Une molécule de glucose donnant par glycolyse deux molécules de pyruvate, ce

sont 28 molécules d'ATP que la cellule gagnera grâce au cycle de Krebs. La glycolyse, en présence d'oxygène, ayant déjà fourni huit molécules d'ATP, c'est à 36 molécules d'ATP (et même 37 à partir du glycogène) qu'aboutit la dégradation aérobie complète d'une molécule de glucose. Si l'on compare ce chiffre aux deux molécules d'ATP (au maximum trois par glycogénolyse) fournies par la glycolyse anaérobie stricte, on mesure le gain énergétique que représente cette modalité de dégradation des substrats pour les organismes aérobies. Mais la réalisation de ce processus implique la présence des éléments de la chaîne respiratoire qui réalisent les transferts électroniques nécessaires à l'oxydation des transporteurs, dernière phase du catabolisme des substrats énergétiques.

Chaîne respiratoire

La chaîne respiratoire est constituée d'une série d'enzymes transporteurs d'électrons intervenant entre le donneur NADH ou FADH_2 et l'accepteur final, l'oxygène. Les maillons successifs de la chaîne présentant une affinité croissante pour les électrons transportés, le transfert de l'un à l'autre s'accompagne de la libération, pas à pas, de l'énergie potentielle du donneur. Lorsque la quantité d'énergie libérée est suffisante, une molécule d'ATP peut être synthétisée. Cette éventualité se présente à trois reprises lorsque le donneur est NADH, à deux reprises lorsque le donneur est FADH_2 . L'ensemble du processus porte le nom de phosphorylation oxydative.

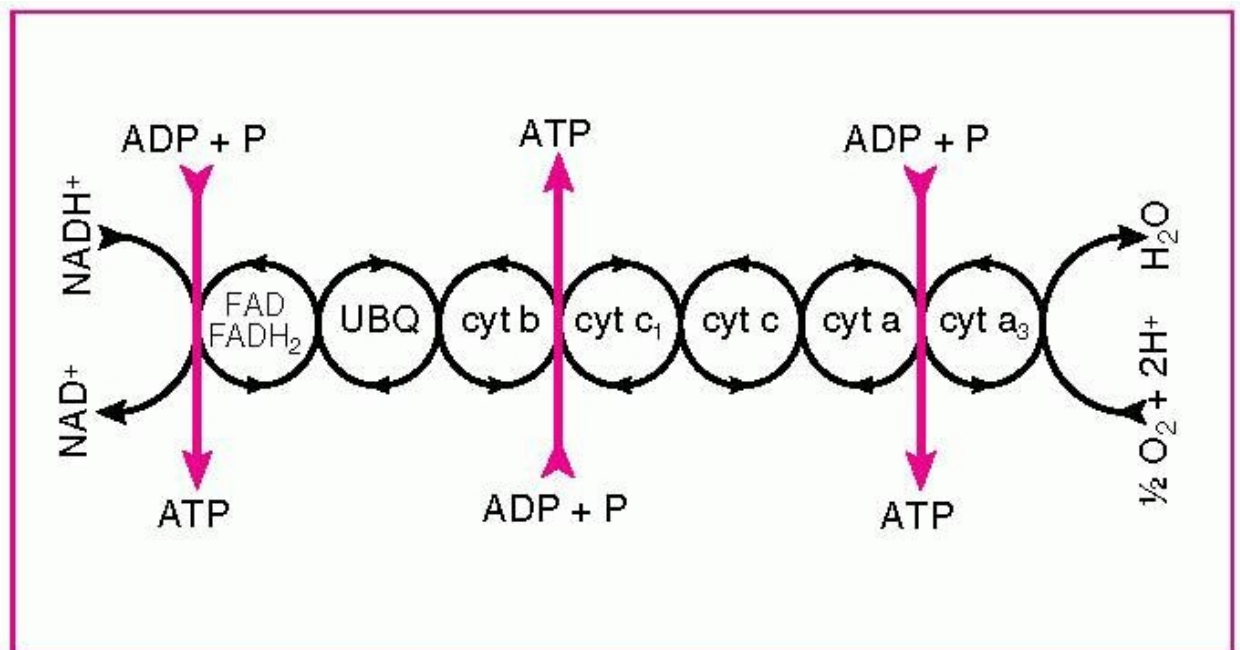


Figure 12.5 Schéma des maillons successifs de la chaîne respiratoire.

Les maillons transporteurs d' e^- sont au nombre de sept (Fig. 12.5). Ils ont été localisés au niveau de la membrane interne des mitochondries. Le premier maillon est un FAD-FADH₂, associé à la succinyl déhydrogénase catalysant, dans le cycle de Krebs, le passage du succinate au fumarate. Il peut recevoir ses électrons directement de cette enzyme. Lorsqu'il les reçoit de NADH, un ATP est synthétisé. Le maillon suivant est une benzoquinone, l'ubiquinone acceptant

2H^+ et 2e^- de FADH_2 , et servant d'intermédiaire entre ce maillon et les maillons suivants constitués par les cytochromes. Les cytochromes ne diffèrent les uns des autres que par leur structure protéique. Ils ont le même groupement actif qui est constitué d'un atome de fer lié à une formation porphyrique tétrapyrolique, structure semblable à celle de l'hémoglobine. Comme l'hémoglobine, les cytochromes sont des composés très colorés. Cinq cytochromes différents ont été trouvés dans les cellules, dans des proportions relatives très constantes. Ils sont désignés par b, c, c_1 , a, a_3 et forment les maillons de la chaîne dans l'ordre Cyt.b, Cyt. c_1 , Cyt.c, Cyt.a, Cyt. a_3 . Le maillon terminal, transférant ses électrons à l'oxygène, est parfois désigné sous le nom de cytochrome oxydase. Le transfert électronique de l'un des cytochromes à l'autre se fait par changement de valence du fer, de fer ferrique (Fe^{+++}) à fer ferreux (Fe^{++}) et réciproquement. Le transfert final de deux e^- à l'oxygène moléculaire permet la formation d'eau par fixation de 2 H (ou 2e^- et 2H^+) par l'O atomique. Lors du transfert électronique de Cyt.b à Cyt.c et de Cyt.a à $1/2\text{O}_2$, la libération d'énergie est suffisante pour permettre à chacun de ces deux niveaux la synthèse d'une molécule d'ATP. Apparaît ici la relation obligée existant, pour les organismes aérobies, entre libération d'énergie et consommation d'oxygène, relation obligée qui est mise à profit en thermochimie respiratoire (voir chapitre suivant).

Le mécanisme intime de la phosphorylation oxydative, c'est-à-dire du couplage entre l'oxydation des transporteurs d'H et la phosphorylation de l'ADP, a fait l'objet de nombreuses études. On ne remet plus en cause aujourd'hui, l'hypothèse émise en 1963 par P. Mitchell selon laquelle le transfert d'électron dans la chaîne respiratoire s'accompagne, grâce à l'énergie ainsi libérée, d'un transfert de proton H^+ de la matrice mitochondriale à l'espace intermembranaire (Fig. 12.6). Le résultat de ce transfert protonique serait la création d'une différence de concentration en ion H^+ de part et d'autre de la membrane interne. Cette différence de potentiel électrochimique serait utilisée par l'enzyme ATP synthétase pour synthétiser l'ATP à partir de l'ADP et de phosphate inorganique. Cette enzyme, localisée dans la membrane interne, catalyserait la perte d'un OH^- par le phosphate et d'un H^+ par l'ADP, permettant la synthèse d'ATP. OH^- migrant vers l'espace intermembranaire et H^+ vers la matrice, ils s'associeraient respectivement à chacun de ces deux niveaux, à H^+ et à OH^- , pour former deux molécules d'eau et réduire d'autant la différence de concentration en H^+ de part et d'autre de la membrane interne. Tout se passe comme si l'ATP synthétase assurait, en même temps que la synthèse d'ATP, le retour des ions H^+ de l'espace intermembranaire vers la matrice. L'activité de cette enzyme est modulée par le besoin énergétique cellulaire. Ce besoin énergétique s'exprime par la concentration locale en ATP qui, de ce fait, contrôle la concentration en ions H^+ de l'espace intermembranaire ainsi que le processus d'oxydation qui en est à la source. La différence de concentration en H^+ , induite par l'oxydation des transporteurs, apparaît ainsi comme l'élément moteur au sens énergétique du terme, de la phosphorylation de l'ADP en ATP. La membrane interne de la mitochondrie est l'élément structurel indispensable à ce couplage de l'oxydation avec la phosphorylation qui porte le nom de phosphorylation oxydative.

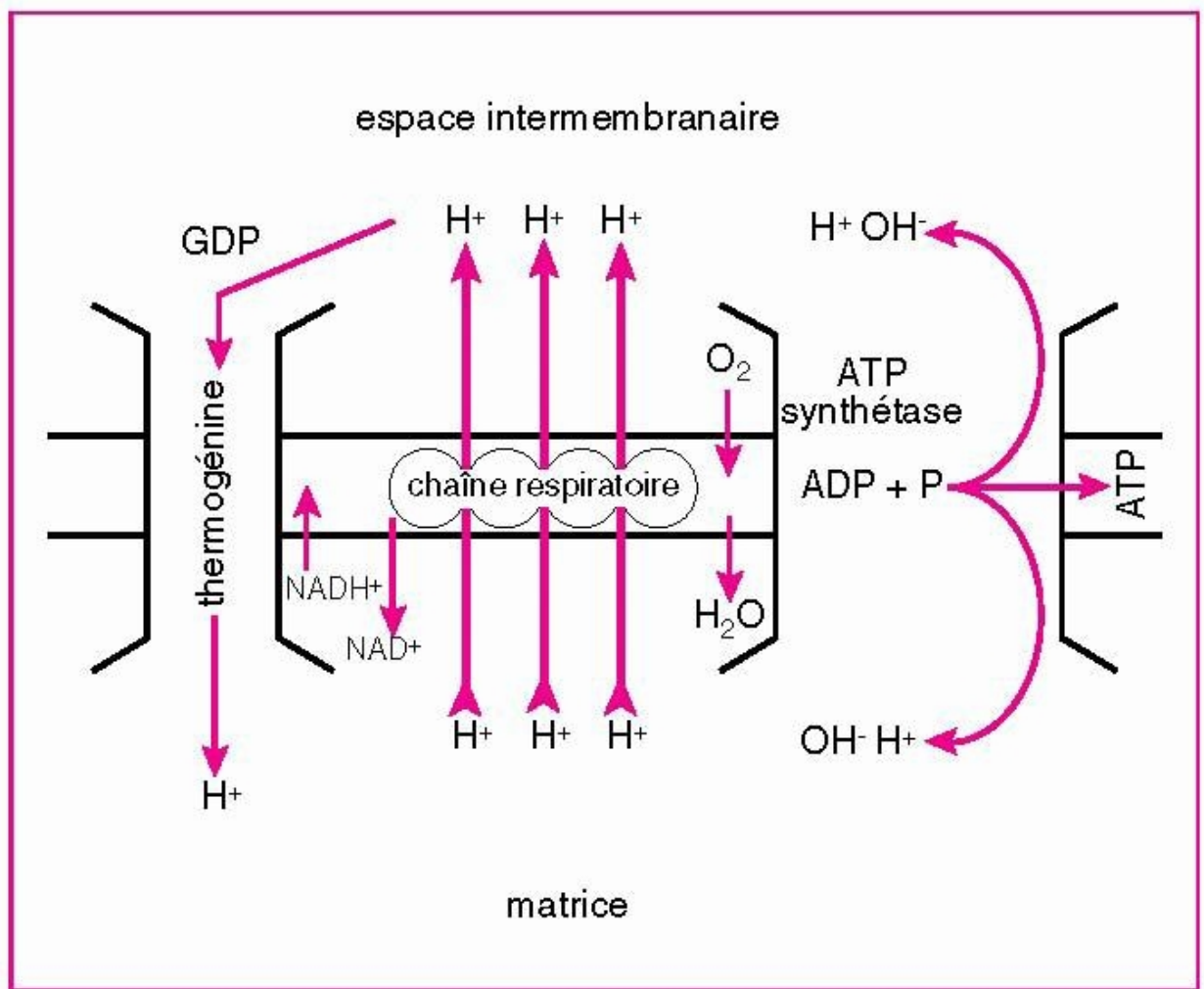


Figure 12.6 Membrane interne de la mitochondrie: à droite est schématisé le couplage oxydation-phosphorylation; à gauche est représentée une situation de découplage telle qu'elle existe dans la mitochondrie de graisse brune: les protons réintègrent la matrice via le canal de la thermogénine, l'oxydation peut donc se poursuivre sans phosphorylation d'ADP.

Un cas particulier: la graisse brune

Certaines cellules ont la possibilité de dissocier les deux processus caractéristiques de la phosphorylation oxydative. Ce découplage peut intervenir en particulier au niveau des mitochondries des cellules de graisse brune. À la différence de la graisse blanche, qui est un tissu à faible activité métabolique spécialisé dans le stockage de l'énergie chimique, la graisse brune est au contraire un tissu à forte activité métabolique, très riche en mitochondries, et dont le rôle dans la thermogénèse, évoqué dès 1961 par R. Smith, est aujourd'hui bien établi. Ce tissu adipeux brun est présent chez tous les mammifères hibernants, où il peut représenter jusqu'à 5% de la masse corporelle, mais aussi dans d'autres espèces. Chez l'homme, sa présence est contestée; il existerait cependant chez le nourrisson pour disparaître chez l'adulte. Les études portant sur le rat ou la souris ont montré que ces animaux, même adultes, possèdent beaucoup de graisse brune et voient cette quantité s'accroître lors de leur adaptation au froid. La localisation particulière de ce tissu

est à peu près identique dans toutes les espèces qui en possèdent: entre les deux épaules, autour du cœur, au contact de plusieurs gros vaisseaux (aorte thoracique et abdominale, carotides, veines brachiales, sous clavières, jugulaires, rénales, caves).

La graisse brune est le siège de la thermogénèse sans frisson; de la même façon que le muscle est un transformateur d'énergie chimique en énergie mécanique, la graisse brune est un transformateur d'énergie chimique en énergie thermique. La différence se situe au niveau de la chaîne respiratoire. À ce niveau, le myocyte synthétise l'ATP nécessaire à la contraction, alors que l'adipocyte brun fournit de la chaleur. Ce comportement particulier de l'adipocyte brun est lié au découplage oxydation-phosphorylation, en réponse par exemple à l'exposition de l'animal au froid, ou plus précisément à l'action de la noradrénaline. Le mécanisme intime de ce découplage réside dans la présence au niveau de la membrane interne de la mitochondrie d'un canal ionique permettant le retour des ions H^+ de l'espace intermembranaire à la matrice, sans utiliser le truchement de l'ATP synthétase, donc sans synthèse d'ATP (Fig. 12.6). De ce fait, la différence transmembranaire de concentration en ions H^+ , qui a sa source dans les phénomènes oxydatifs de transfert d'électrons, mais qui les bloquerait si elle devenait trop importante, se trouve réduite. Les processus d'oxydation peuvent se poursuivre sans phosphorylation. L'énergie normalement stockée sur les liaisons riches de l'ATP apparaît sous forme de chaleur. Le canal ionique, permettant le transfert des ions H^+ de l'espace intermembranaire à la matrice mitochondriale, serait une protéine: la thermogénine. Le fonctionnement de ce canal pourrait être interrompu par la guanidine diphosphate (GDP) qui, ainsi, rétablirait le couplage des oxydations aux phosphorylations lorsque l'animal peut se passer de cette source de chaleur dans sa lutte contre le froid.

Catabolisme des lipides et des protides

Les lipides intervenant de façon significative dans le métabolisme énergétique sont présents dans le sang sous forme de triglycérides ou d'acides gras libres. Ils pénètrent dans la cellule sous forme d'acide gras et de glycérol. Là, soit ils sont stockés sous forme de triglycérides, soit ils sont métabolisés directement. Dans ce dernier cas, le glycérol rejoint la voie de la glycolyse par la transformation en phosphate de dihydroxyacétone puis en 3-phosphoglycéraldéhyde, et les acides gras sont fractionnés en groupement acétyl CoA qui rejoignent le cycle de Krebs. Ce fractionnement des acides gras, connu sous le nom de β -oxydation, se déroule dans la matrice après le franchissement de la membrane mitochondriale sous forme d'acyl CoA. Chaque scission d'acétyl CoA se fait en quatre étapes successives, au cours desquelles une molécule d'eau est fixée et deux molécules de transporteur d'hydrogène sont réduites (un NAD^+ et un FAD). Ainsi, au prix de la consommation d'une molécule d'ATP nécessaire à la fixation du premier CoA, un acide gras en C_{16} , comme l'acide palmitique, fournit 8 acétyl CoA qui entrent dans le cycle de Krebs et 14 molécules de transporteur qui seront oxydés dans la chaîne respiratoire, soit au total 130 molécules d'ATP (Tab. 12.3). Si les 22 molécules d'ATP fournies par la dégradation du glycérol sont prises en compte, le catabolisme aérobie d'une molécule de triglycéride d'acide palmitique permet la synthèse de 412 molécules d'ATP. Rapporté au

gramme de matière première catabolisée, le métabolisme énergétique des lipides fournit trois fois plus de molécules d'ATP que celui des glucides !

Le métabolisme énergétique des protides est plus complexe: il dépend, d'une part de la façon dont sont dégradées ces grosses molécules et, d'autre part, de la nature des acides aminés qui les composent. Chacun des vingt acides aminés connus a une structure chimique et une voie de dégradation propre qui s'opère en deux grandes étapes: la désamination et l'introduction du radical carboné dans le cycle de Krebs ou la glycolyse.

L'organisme dispose de deux procédés de désamination: d'une part, la transamination qui consiste pour un acide aminé à céder son groupe NH_2 à un acide cétonique. De ce fait, il se transforme en acide cétonique et crée un nouvel acide aminé. D'autre part, la désamination oxydative au cours de laquelle l'acide aminé se transforme en acide cétonique, alors que de l'ammoniac est libéré. Au cours de cette dernière réaction, une molécule de transporteur d' H^+ est synthétisée. L'ammoniac est toxique pour les cellules; il est rapidement entraîné par voie sanguine pour être transformé par le foie en urée, non toxique, qui est éliminée par le rein.

Selon sa structure, le radical carboné de l'acide aminé, soit rejoint directement un stade déterminé du cycle de Krebs ou de la glycolyse, c'est le cas par exemple de l'acide glutamique après désamination en acide alpha cétooglutarique, ou de l'alanine en acide pyruvique, soit doit subir des transformations préalables à cette introduction. Il est évident que le résultat énergétique est différent pour chacun des cas.

Bilan énergétique global

Il est résumé dans le tableau 12.3 inspiré de P. Dejours (1975) qui amène aux remarques suivantes:

- la dégradation aérobie de tous les substrats énergétiques aboutit dans l'organisme à CO_2 et H_2O , auxquels s'ajoute l'urée dans le cas des protides;
- ce sont les glucides, molécules riches en oxygène, qui exigent l'apport minimal d'oxygène respiratoire pour leur dégradation aérobie. Le quotient respiratoire en témoigne. Néanmoins, l'équivalent énergétique de l'oxygène est pratiquement identique, quel que soit le substrat en cause;
- la glycolyse anaérobie ne permet de libérer qu'une part très faible (6% environ) de l'énergie chimique potentielle contenue dans les glucides. En conditions standard (cas du tableau 12.3), le rendement énergétique de cette voie de dégradation est plus faible que celui du catabolisme aérobie. En fait, dans les conditions cellulaires de température, de pH et de concentration, ce rendement serait de l'ordre de 0,4 c'est-à-dire pratiquement identique à ce qu'il est pour la dégradation aérobie des autres substrats;
- quel que soit le substrat ou la voie métabolique, 40% seulement de l'énergie potentielle des substrats énergétiques est retrouvée, en moyenne, dans les molécules d'ATP. Soixante pour cent de cette énergie est dissipée sous forme de chaleur au cours des différentes transformations. Là réside une des sources de

chaleur de l'organisme;

- rapportés au gramme de matière, ce sont les lipides qui ont de loin l'équivalent énergétique le plus élevé, ce qui les désigne comme un substrat de choix en vue du stockage de l'énergie¹.

Réversibilité des réactions de dégradation des substrats énergétiques

S'interroger sur la réversibilité des réactions cataboliques d'une molécule, c'est essayer de savoir si cette molécule peut être synthétisée à partir de ses produits de dégradation. La majorité des réactions participant au catabolisme des substrats énergétiques est réversible, la même enzyme catalysant une réaction et la réaction inverse, selon la loi d'action de masse. À côté de ces réactions réversibles, mettant généralement en jeu peu d'énergie, se situent les réactions irréversibles, souvent plus énergétiques. Dans ce cas, la même enzyme ne peut catalyser une réaction et son inverse. Deux éventualités sont alors possibles pour l'organisme: soit qu'une deuxième enzyme catalysant la réaction inverse existe localement où à distance dans une autre cellule, il s'agit d'une irréversibilité relative, soit que cette deuxième enzyme n'existe pas, l'irréversibilité est alors absolue. Les deux situations se rencontrent. Un exemple d'irréversibilité relative est fourni par la phosphorylation du glucose, première réaction de la glycolyse. Cette réaction catalysée par l'hexokinase est irréversible. Cependant, une autre enzyme, la phosphatase du glucose, peut scinder le glucose 6 phosphate en glucose et phosphate inorganique. Mais, alors que l'hexokinase est uniformément répandue dans toutes les cellules, les cellules hépatiques sont pratiquement les seules à posséder les deux enzymes. Toutes les étapes de la glycolyse étant réversibles, qu'elles nécessitent une ou deux enzymes, le glucose pourra donc être synthétisé dans le foie à partir de toutes les molécules intervenant dans la glycolyse. C'est ce qui explique l'importance du foie dans la synthèse du glucose et du glycogène, fonction découverte au XIX^e siècle par Claude Bernard. Lorsque ces molécules proviennent du catabolisme des lipides, c'est le cas du glycérol, ou des protides, c'est le cas de certains acides aminés, cette synthèse du glucose porte le nom de néoglucogenèse (voir Homéostasie bioénergétique).

Un exemple d'irréversibilité absolue est fourni par la réaction se situant à la jonction entre la glycolyse et le cycle de Krebs, et transformant le pyruvate en acétyl CoA. L'irréversibilité absolue de cette réaction interdit la synthèse de glucose à partir de l'acétyl CoA et donc, en particulier, à partir des acides gras dont l'acétyl CoA est issu par bêta oxydation. Cette irréversibilité oriente obligatoirement les molécules d'acétyl CoA vers le cycle de Krebs ou bien vers la synthèse des acides gras lorsque le cycle de Krebs est ralenti ou stoppé. Cette synthèse est possible grâce à la présence dans le cytoplasme cellulaire des enzymes nécessaires. Ces enzymes sont, notons le, différentes des enzymes présidant à la dégradation des acides gras par β -oxydation (qui se trouvent dans la matrice mitochondriale). C'est un exemple d'irréversibilité relative.

L'irréversibilité absolue ou relative des réactions du métabolisme énergétique conduit à l'orientation du métabolisme: synthèse hépatique du glucose, synthèse cytoplasmique des acides gras, impossibilité de synthétiser du glucose à partir des acides gras, etc.

La spécificité énergétique de chacune des cellules entrant dans la constitution d'un organisme animal est liée à la destination finale de l'énergie dans cette cellule (cellule musculaire, cellule glandulaire, etc.). En effet, les voies métaboliques, permettant à chaque cellule de disposer de l'énergie potentielle des substrats, sont identiques. Quel que soit le substrat utilisé (glucidique, protidique, lipidique), glycolyse, cycle de Krebs et chaîne respiratoire sont les sources des mêmes molécules transporteurs d'énergie. Les mitochondries, grâce à leur équipement enzymatique adapté à l'aérobiose, permettent à ces processus d'aller jusqu'à leur terme CO_2 et H_2O . La relation de proportionnalité obligée entre la consommation d'oxygène (ou le rejet de CO_2) et l'énergie libérée au niveau cellulaire sera mise à profit dans le chapitre suivant pour estimer instantanément l'intensité globale des processus métaboliques, donc de la dépense énergétique de l'organisme entier.

Retour au début

MÉTHODES DE MESURE DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE DE L'HOMME: MÉTHODES CALORIMÉTRIQUES

Introduction - Principes généraux

Les méthodes de mesure du métabolisme énergétique d'un être vivant ont pour but d'estimer les termes de l'équation (2) du bilan énergétique ainsi que nous l'avons établie au paragraphe «Conservation de l'énergie»:

$$(E_E - S_E = B_E).$$

Dans le cas particulier où $B_E = 0$, c'est-à-dire quand l'état est stationnaire, il suffit de connaître un seul des deux termes, entrée ou sortie d'énergie. Ceci explique que l'expérimentateur recherche l'état stationnaire pour réaliser ses mesures. Ainsi, dans ce qui va suivre, nous considérerons toujours le sujet en état stationnaire. Les correctifs éventuels seront apportés dans le cas où l'hypothèse de $B_E = 0$ ne serait pas vérifiée.

Comment effectuer cette estimation du métabolisme énergétique ? Les équations (3) et (4) permettent de répondre à cette question.

Il existe en effet une relation quantitative déterminée entre chacun des termes de ces équations: la mesure de l'un d'entre eux suffit à les connaître tous, et donc à connaître W . L'une ou l'autre des méthodes suivantes pourra être utilisée:

- mesure des entrées de lipides, protides et glucides: c'est la *méthode des ingesta* ou de *thermochimie alimentaire*;
- mesure de l'oxygène consommé: c'est la *thermochimie respiratoire*;
- mesure des sorties de gaz carbonique, eau et urée: c'est la *méthode des égesta*;
- enfin, mesure directe de la sortie d'énergie W : ce sont les méthodes de *calorimétrie directe*. (Par opposition, les méthodes précédentes portent le nom

de méthodes *calorimétriques indirectes*).

Thermochimie alimentaire

Appliquée à un individu, cette méthode consiste à *peser les aliments* qu'il absorbe et à analyser leur composition en lipides, glucides et protides. Connaissant les équivalents énergétiques (Tab. 12.3) et les quantités de chacun des trois nutriments dans la ration alimentaire, il est facile de calculer l'énergie chimique absorbée. Ainsi, par exemple, l'absorption de 5 g de glucose (1 morceau de sucre) fournit au sujet $5 \times 16 = 80 \text{ kJ}$ (19 kcal), alors que 5 g de lipides (1 cuillère à dessert d'huile) fourniront $5 \times 38 = 190 \text{ kJ}$ (45 kcal).

Pour obtenir un résultat significatif et indépendant des fluctuations journalières, cette méthode est généralement appliquée pendant plusieurs jours d'affilée. Il est aussi possible de l'appliquer à un groupe d'individus et on obtient, dans ce cas, une valeur moyenne du métabolisme de la population considérée.

Cette dernière méthode est particulièrement adaptée aux études de terrain (expéditions sportives, conditions de vie inhabituelles, mise au point de rations alimentaires, etc.).

Pour que la mesure des entrées énergétiques au cours d'une expérience de plusieurs jours soit significative, il est nécessaire de vérifier la constance des stocks ($B = 0$). Il suffit pour cela de peser le ou les sujet(s). En cas de variation pondérale, qui infirme l'hypothèse d'état stationnaire, il est nécessaire d'estimer la variation des stocks énergétiques grâce à l'une des méthodes évoquées plus loin.

Thermochimie respiratoire

La méthode consiste à *mesurer la consommation d'oxygène* (O_2) d'un sujet (voir méthodes de mesure au chapitre Respiration), puis à calculer l'énergie utilisée par l'organisme.

Mesure de la consommation d'oxygène

L'étude des échanges gazeux respiratoires (voir chapitre « Respiration ») montre que le volume d'air inspiré (V_I) est égal au volume d'air expiré (V_E), additionné du volume d'oxygène fixé (VO_2) et diminué du volume de gaz carbonique rejeté (VCO_2). Rapporté à l'unité de temps, cela s'écrit:

Cette équation, qui montre clairement que V_I et V_E sont le plus souvent inégaux puisque les réactions chimiques d'oxydation des lipides et des protides fixent plus d'oxygène qu'elles ne libèrent de gaz carbonique (Tab. 12.3). En retirant CO_2 , par exemple en le fixant chimiquement, la différence alors mesurée entre V_I et V_E sera égale à O_2 . Cela est réalisé en faisant respirer le sujet soumis à la mesure dans un spiromètre, où CO_2 est fixé par de la chaux sodée. Cette méthode en circuit fermé n'est plus très utilisée, on lui préfère une méthode en circuit ouvert fondée sur la remarque selon laquelle le volume d'oxygène fixé dans l'organisme par unité de temps, donc la consommation d'oxygène, est

égal à la différence entre les volumes d'oxygène inspirés (V_{IO_2}) et expirés (V_{EO_2}) dans le même temps. En faisant intervenir les fractions gazeuses inspirées (F_I) et expirées (F_E), cela s'écrit:

et, de même pour CO_2 :

Lorsque le sujet respire à l'air libre ou, plus généralement, dans un espace non confiné, $F_{ICO_2} = 0$, donc $V_{CO_2} = V_E F_{ECO_2}$ et $F_{IO_2} = 0,21$. Une manipulation algébrique simple des équations (19) et (20) permet d'éliminer V_E et, grâce à la simplification de l'équation (21), on arrive à l'expression:

La méthode consiste donc à recueillir le gaz respiré par le sujet qui inspire à l'air libre, à mesurer ce volume pendant un temps déterminé (t_E) et à analyser ce gaz pour O_2 et CO_2 (F_{EO_2} , F_{ECO_2}). Par exemple, à partir de valeurs données au chapitre « Respiration » ($t_E = 7,5 \text{ dm}^3/\text{min}$, $F_{ECO_2} = 0,030$, $F_{EO_2} = 0,175$), on trouve $V_{O_2} = 0,270 \text{ dm}^3/\text{min}$ (et $V_{CO_2} = 0,225 \text{ dm}^3/\text{min}$, d'où un quotient respiratoire $V_{CO_2}/V_{O_2} = 0,83$, valeurs qui sont celles d'un adulte au repos).

Calcul de l'énergie mise en jeu

Ce calcul suppose que l'équivalent énergétique de la consommation d'oxygène (EO_2), c'est-à-dire le rapport entre la quantité d'oxygène consommée et l'énergie libérée, soit connu. Cet équivalent est exprimé en joules ou kilocalories d'énergie libérée par litre d'oxygène consommé. Il est calculé à partir des réactions d'oxydation du type de l'équation (3). Cette valeur n'est pas tout à fait la même pour chacun des trois substrats métaboliques lipides, glucides et protides mais, en revanche, elle varie peu d'une molécule à une autre au sein d'une même catégorie, de telle sorte que l'on peut adopter une valeur moyenne de 19 kJ/dm^3 pour les lipides, 20 kJ/dm^3 pour les protides et 21 kJ/dm^3 pour les glucides (Tab. 12.3). En fait, il est difficile de déterminer, au moment où la mesure de la consommation d'oxygène est effectuée, quelle est la participation exacte de chacun des trois substrats dans le métabolisme global. Le plus souvent, en pratique, on fait donc appel à une valeur moyenne de EO_2 : 20 kJ/dm^3 ($4,8 \text{ kcal/dm}^3$). Supposons, par exemple, que la consommation d'oxygène mesurée sur un adulte au repos soit de $0,250 \text{ dm}^3/\text{min}$; rapportée à l'unité de temps, l'énergie chimique libérée par oxydation pourra être estimée à:

$$0,250 \times 20 = 5 \text{ kJ/min} = 5\,000/60 = 83 \text{ W}$$

Cette méthode de thermochimie respiratoire, contrairement à la précédente, permet d'effectuer des mesures ponctuelles. Quelques minutes seulement sont nécessaires pour la réaliser au laboratoire ou au lit du malade. C'est la méthode la plus fréquemment utilisée lorsque l'on veut connaître le métabolisme d'un sujet à un moment donné. Pour que le résultat obtenu soit représentatif d'un

état métabolique moyen, il faudra veiller à stabiliser au préalable cet état métabolique pendant un temps suffisant (de 15 à 30 min). La mesure proprement dite ne durant que quelques minutes, l'hypothèse d'état stationnaire énergétique ($B_E = 0$) peut être considérée comme toujours vérifiée.

Méthode des égesta

Elle consiste à estimer *l'énergie chimique libérée* à partir de la mesure du gaz carbonique et de l'urée excrétée par l'organisme. C'est une méthode très complexe dans son application en laboratoire. Jamais utilisée chez l'homme, et rarement chez l'animal, elle n'est citée ici que pour mémoire.

Méthodes de calorimétrie directe

Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, les méthodes de calorimétrie directe ont pour but de mesurer directement les sorties énergétiques de l'organisme. Il s'agit initialement de sortie d'énergie thermique uniquement, seule forme de sortie d'énergie pour un sujet au repos. Deux types d'application ont été proposés: la calorimétrie fractionnelle ou répartitive, et la calorimétrie globale.

Calorimétrie directe fractionnelle ou répartitive

Elle consiste à estimer *l'énergie thermique échangée* séparément par chacune des voies possibles: radiation, convection, conduction et évaporation, et d'en faire la somme, d'où l'expression de calorimétrie fractionnelle ou répartitive. Pour cela, il faut résoudre les équations correspondantes (Éq. 6, 7, 8 et 9), ce que permet la connaissance des constantes h_R , h_C , h_K , et la mesure des variables T_w , T_{sk} , T_a , T_k , m_{H_2O} (respectivement températures des parois, de la peau, du milieu ambiant, d'un solide, liquide ou gaz en contact avec la peau et la masse d'eau évaporée). Cette méthode se pratique en général dans une enceinte prévue à cet usage. Il s'agit plutôt d'une méthode de recherche, à la portée de tout laboratoire de physiologie, et fréquemment utilisée depuis les années cinquante. Pour donner de bons résultats, elle exige plusieurs heures de mesure pendant lesquelles la stationnarité de l'état énergétique doit être vérifiée, en particulier par la stabilité de la température centrale. Elle peut aussi être pratiquée à l'exercice; dans ce cas, le bilan énergétique devra tenir compte de l'énergie mécanique mise en jeu.

Calorimétrie directe globale

Supposons qu'un sujet soit enfermé dans une *enceinte adiabatique* (c'est-à-dire ne permettant pas d'échange thermique avec l'environnement). Du fait de la chaleur perdue par ce sujet (par radiation, convection et conduction), la température initialement modérée de l'enceinte va s'élever progressivement. Supposons maintenant que nous équipions cette enceinte d'un échangeur thermique ayant pour but de maintenir constante la température de l'enceinte. D'après le principe de conservation de l'énergie, la quantité d'énergie soustraite de l'enceinte par l'échangeur est alors égale à la quantité d'énergie fournie par le sujet. Il suffit donc de mesurer l'énergie extraite par l'échangeur. S'il s'agit, par exemple, d'un fluide de chaleur spécifique volumique C , traversant l'enceinte

avec un débit $\dot{Q}$; et dont la température d'entrée est T_1 et la température de sortie T_2 , la puissance thermique échangée est donnée par l'équation:

En fait, cette mesure de principe simple nécessite pour donner des résultats fiables une installation complexe que seuls quelques laboratoires dans le monde ont pu réaliser. C'est donc une méthode réservée à la recherche ¹. Elle a permis en particulier de vérifier que le *principe de conservation de l'énergie était parfaitement applicable aux êtres vivants*: ceci a été réalisé en utilisant simultanément toutes les méthodes calorimétriques, alimentaire, respiratoire et directe sur des sujets pouvant vivre pendant plusieurs jours et avoir une activité normale dans le calorimètre. Dans ce cas évidemment, la stationnarité du bilan énergétique doit être contrôlée et l'énergie mécanique éventuellement mise en jeu par le sujet prise en compte.

Estimation des variations des stocks énergétiques

La mesure des transformations énergétiques dans l'organisme par l'une des méthodes que nous venons d'envisager n'a de valeur que dans la mesure où le bilan énergétique de cet organisme est nul (état stationnaire), c'est-à-dire lorsque les entrées et les sorties d'énergie sont égales et qu'il n'y a donc pas de variation des stocks d'énergie au cours de la mesure. Ceci est vrai quand les mesures sont brèves, comme en thermochimie respiratoire, mais pas obligatoirement pour les autres méthodes. Il faut donc, dans ces cas, s'assurer qu'il n'y a pas de variation des stocks.

Stocks d'énergie chimique

Ce sont en général les seuls à être pris en compte. Ces stocks sont les lipides, les glucides et les protides constitutifs des tissus de l'organisme. Pour un adulte moyen de 70 kg, ils sont estimés à 15 kg de lipides (soit $15\,000 \times 38 = 570\,000$ kJ), 6 kg de protides (soit $6\,000 \times 17 = 102\,000$ kJ) et 0,2 kg de glucides (soit $200 \times 17 = 3\,400$ kJ).

La faible valeur des stocks glucidiques fait que leur variation éventuelle est négligée. En revanche, diverses méthodes permettent d'estimer les variations des stocks lipidique et protidique.

Pour les lipides, qui représentent la forme préférentielle de stockage de l'énergie chez l'homme, une première méthode consiste à soustraire de la masse corporelle totale la masse maigre; cette dernière est estimée à partir de la mesure de la masse d'eau totale dont on sait qu'elle représente 70% de la masse maigre. Une autre méthode, basée sur la mesure de l'épaisseur du pli cutané (le tissu cellulaire sous-cutané est un site préférentiel de stockage lipidique), peut être aussi utilisée pour estimer masse grasse et masse maigre. Enfin, une dernière méthode repose sur le fait que la densité du tissu adipeux par rapport à l'eau (0,916) est plus faible que celle des tissus maigres (1,123); la mesure de la densité moyenne du corps permet donc d'estimer masse lipidique et masse maigre.

Les protides représentent pour leur part 25% de la masse maigre intracellulaire. Cette masse maigre intracellulaire comprend 75% d'eau qui peuvent être estimés soit par la différence entre la masse d'eau totale de l'organisme et la masse d'eau extracellulaire, soit par la méthode dite du potassium échangeable (voir chapitre Rein).

La variation du stock énergétique sera finalement estimée en multipliant les variations des masses lipidiques et protidiques par l'équivalent énergétique correspondant (38 kJ/g et 17 kJ/g respectivement), et en faisant la somme algébrique.

Une méthode d'estimation beaucoup plus grossière consiste à utiliser l'équivalent énergétique moyen du tissu vivant qui est égal à 8 kJ/g (2 kcal/g) pour l'homme, et donc à multiplier cette valeur par la variation de masse corporelle totale, sans détailler les parts respectives des lipides et des protides.

Stocks d'énergie thermique

Pour déterminer l'ensemble des stocks d'énergie, il faut aussi tenir compte des stocks d'énergie thermique. Leur estimation en valeur absolue est sujette à discussion dans la mesure où, à la différence de la masse par exemple, il est difficile de concevoir une température nulle de la matière. (En général, le «contenu thermique» du corps est estimé par référence à l'échelle Kelvin des températures absolues). Toutefois, plus que la valeur absolue du stock d'énergie thermique, c'est sa variation au cours de la mesure qui nous intéresse. Or, celle-ci est facile à estimer. Elle est égale au produit de la masse (m) par la chaleur spécifique C_{sp} (pour les tissus humains vivants, $C_{sp} = 3,5 \text{ kJ/kg/}^{\circ}\text{C}$) et par la variation de température (ΔT).

Par exemple, une variation d'un degré (centigrade ou Kelvin) de l'ensemble de la masse corporelle d'un homme de 70 kg correspond à une variation du stock thermique de:

$$B_{th} = 70 \text{ kg} \times 3,5 \text{ kJ/kg/}^{\circ}\text{C} \times 1^{\circ}\text{C} = 245 \text{ kJ}$$

Notons que 245 kJ correspondraient aussi à une variation de stock lipidique de 6,5 g environ. Ceci montre bien que l'amplitude des variations possibles du stock thermique est beaucoup plus faible que celle des variations du stock chimique. C'est pourquoi les variations du stock thermique sont souvent négligées en pratique.

Le biologiste, médecin ou physiologiste dispose de trois grandes catégories de méthodes (méthode des égesta exclue) pour mesurer le métabolisme énergétique de l'homme en régime stationnaire: thermochimie alimentaire, thermochimie respiratoire et calorimétrie directe. Si l'état énergétique n'est pas stationnaire, une correction doit être apportée pour tenir compte de la variation des stocks énergétiques. Le choix de la méthode dépend donc du but poursuivi (exploration de routine ou travail de recherche en bioénergétique), mais aussi des conditions de mesure (exploration sur le terrain ou en milieu hospitalier). À l'heure actuelle, la thermochimie respiratoire est certainement la

méthode la plus utilisée chez l'homme. Nous nous y référerons le plus souvent dans le paragraphe suivant qui concerne les informations apportées par ces méthodes.

[Retour au début](#)

RÉSULTATS DES MESURES DES ÉCHANGES ÉNERGÉTIQUES: LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE

Introduction

Quelle que soit la méthode de mesure utilisée, la première constatation qui s'impose concerne l'importance des variations possibles de la dépense énergétique pour le même individu ou d'un individu à l'autre. Chez l'homme adulte, la dépense peut varier d'environ 1 à 20 ! Il est donc nécessaire d'analyser différentes situations physiologiques et de répondre à deux questions. D'une part, quelles sont les causes principales et l'amplitude des fluctuations de la dépense énergétique ? D'autre part, comme il ne peut y avoir de vie sans échange d'énergie, quelle est la dépense énergétique minimale compatible avec la vie, et quels en sont les éléments déterminants ?

Pour un individu donné, trois situations physiologiques sont responsables des principales fluctuations des échanges énergétiques. Ce sont l'exercice musculaire, l'absorption alimentaire et l'exposition à différentes températures ambiantes. Elles sont à l'origine de dépenses dites *contingentes* ou de *fonctionnement* (par comparaison à un budget). Par opposition, les dépenses énergétiques minimales, incompressibles, sont appelées *dépenses structurelles* ou *dépenses de fond*. Constantes pour un individu donné, elles varient d'un individu à l'autre.

Dépenses énergétiques de fonctionnement

Contraction musculaire

Lors de sa contraction, le muscle transforme l'énergie chimique (ATP) en énergie mécanique. Il consomme donc de l'énergie chimique. Cette consommation peut être estimée en demandant à un sujet différentes charges mécaniques et en mesurant simultanément sa dépense énergétique. C'est, en particulier, la thermochimie respiratoire qui a apporté de nombreuses informations sur l'énergie de l'exercice musculaire.

Par exemple, lors d'un exercice sur bicyclette ergométrique à une charge musculaire modérée, on s'aperçoit que la consommation d'oxygène s'établit au bout de quelques minutes à une valeur plus élevée que celle que l'on avait mesurée avant le début de l'exercice (Fig. 12.7). Cette différence de consommation (ΔO_2) correspond à un accroissement de la dépense

énergétique ($\Delta \dot{W}_{\text{chim}}$) qui peut être calculé en multipliant ΔO_2 par l'équivalent énergétique moyen de l'oxygène (20 kJ/dm^3). Dans le cas de

l'exemple donné dans la figure 12.7 , $\Delta O_2 = 0,650 \text{ dm}^3/\text{min}$. D'où, $\dot{W}_{\text{chim}} = 0,650 \times 20 = 13 \text{ kJ/min} = 13/60 = 0,217 \text{ kW}$. Ces 217 W d'énergie chimique ont été

dépensés par l'organisme pour fournir 50 W d'énergie mécanique au niveau des pédales de la bicyclette ergométrique. Le rendement de la transformation est donc ici de $50/217 = 0,23$, ce qui signifie que 23% de l'énergie chimique consommée par le muscle ont été restitués sous forme d'énergie mécanique, alors que les 77% restants ont été «perdus», c'est-à-dire dissipés sous forme de chaleur. D'autres mesures similaires montrent que ce *rendement varie* d'un groupe musculaire à l'autre et d'un sujet à l'autre (l'entraînement par exemple l'accroît); *cependant, il dépasse rarement 25%*.

Si nous répétons maintenant la même expérience en faisant varier la puissance mécanique imposée, nous constatons que, à partir de sa valeur de repos, la consommation d'oxygène croît avec la puissance mécanique imposée jusqu'à une valeur maximale, dite *consommation d'oxygène maximale* (O_{2max}); la puissance mécanique correspondante est la puissance maximale que le sujet peut supporter¹. Pour un sujet jeune, moyennement entraîné, O_{2max} s'établit approximativement à dix fois la valeur de O_2 de repos (2,5 à 3 dm³/min, soit 800 à 1 000 W de puissance chimique consommée). Sa valeur est plus faible chez les sujets sédentaires et diminue lentement avec l'âge. Chez des athlètes très entraînés, au cours d'exercices intenses (compétition de ski de fond par exemple), O_{2max} a pu atteindre 5 dm³/min (environ 1 600 W), soit environ vingt fois la valeur de O_2 de repos.

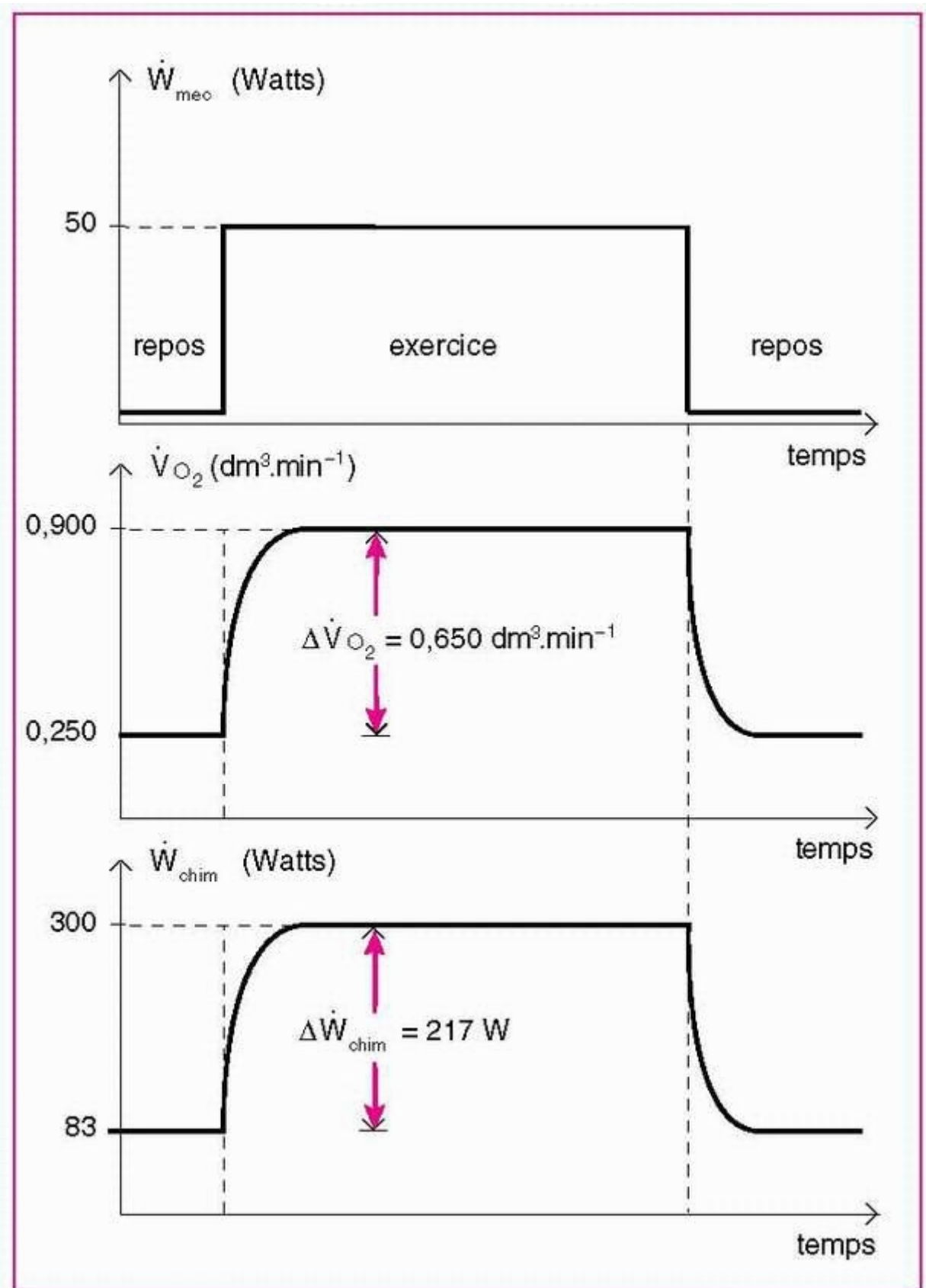


Figure 12.7 Exercice musculaire chez un homme adulte. De haut en bas, évolution simultanée en fonction du temps de (1) $\dot{W}_{mec}$, la charge musculaire imposée (sur bicyclette ergométrique par exemple); (2) O_2 , la consommation

d'oxygène mesurée; (3) $\dot{W}_{chim}$, la dépense d'énergie chimique calculée ($\dot{W}_{chim} = O_2 \times EO_2$).

Le tableau 12.4 donne l'ordre de grandeur de l'énergie dépensée par l'homme pour des activités physiques diverses. De même, les activités professionnelles peuvent être classées en fonction de la dépense énergétique qu'elles occasionnent (Tab. 12.5).

Homéothermie

Les animaux homéothermes, comme l'homme, maintiennent leur température centrale constante ($37 \pm 0,5$ °C chez l'homme) alors que la température ambiante est variable (par opposition, les animaux poïkilothermes voient leur température centrale varier comme la température ambiante). Cette homéothermie, qui se vérifie dans un éventail assez large de températures ambiantes, nécessite la dépense d'une certaine quantité d'énergie, aussi bien en zone froide, *dépense de thermogenèse*, qu'en zone chaude, *dépense de thermolyse*. Cette dépense est minimale en zone thermoneutre. Cette zone de *neutralité thermique* se situe à des températures ambiantes différentes selon le milieu: elle est d'environ 25 °C pour l'homme nu, dans l'air et de 33 °C dans l'eau dont les coefficients d'échange par convection et conduction sont plus élevés.

Position couchée	80 W
Position debout	125 W
Marche 4 km/h	230 W
Bicyclette 20 km/h	500 W
Course à pied 10 km/h	800 W
Course à pied 17 km/h	1 500 W
Nage 1,5 km/h	550 W
Nage 2,5 km/h	1 350 W

Travaux légers (travail de bureau, de magasin, de laboratoire, horloger, tailleur, etc.)	100 à 350 W
Travaux moyens (tourneur, peintre, boulanger, menuisier, chauffeur poids lourd, charpentier, etc.)	250 à 500 W
Travaux lourds (agriculteur, mineur, métallurgiste, bûcheron, etc.)	400 à 850 W

Lorsque la température ambiante s'abaisse au-dessous de la zone de neutralité thermique définie ci-dessus, les dépenses de thermogenèse augmentent progressivement, jusqu'à un maximum d'environ quatre fois la valeur du métabolisme de repos. Cet accroissement de la dépense énergétique est la *conséquence du frisson*. Le frisson thermique est une contraction musculaire incoordonnée (dans le sens où elle n'a pas de signification mécanique précise) touchant la majorité des muscles. Cette contraction n'entraînant aucun déplacement sensible, la totalité de l'énergie chimique consommée par le muscle est transformée en énergie thermique. La thermogenèse sans frisson, trouvant son origine dans la graisse brune, n'a jamais été prouvée chez l'homme.

Dans le cas inverse, quand les températures ambiantes s'élèvent au-dessus de la zone de neutralité thermique, des dépenses de thermolyse apparaissent, mais elles restent bien inférieures aux dépenses de thermogenèse. Elles sont la conséquence de la mise en jeu de phénomènes spécifiques comme la sudation par exemple.

Quelle que soit l'énergie utilisée, l'homéothermie ne peut être maintenue que dans un domaine limité de températures ambiantes. En deçà d'une température critique inférieure et au-delà d'une température critique supérieure, les possibilités de régulation physiologique de l'organisme sont dépassées et l'homéothermie ne peut être assurée: la température centrale diminue (hypothermie) ou augmente (hyperthermie).

Prise alimentaire

La prise d'un repas est suivie en règle générale d'un accroissement de la consommation d'oxygène, donc de la dépense énergétique, apparaissant sous forme de chaleur, d'où son nom de *thermogenèse post-prandiale*. Celle-ci débute dans les minutes qui suivent le début du repas, s'accroît progressivement jusqu'à une valeur maximale, pour décroître ensuite lentement et se terminer plusieurs heures après la fin du repas. Sa durée et sa valeur sont très variables d'un sujet à l'autre, mais surtout selon l'importance du repas et sa composition. Cette thermogenèse postprandiale est d'autant plus élevée que le repas est plus abondant et plus riche en protides. Elle peut parfois atteindre 30% de l'énergie chimique ingérée au cours du repas. Elle est plus faible pour un repas lipidique ou glucidique, surtout si ce repas n'est pas surabondant par rapport aux besoins de l'organisme.

Parfois appelée *action dynamique spécifique*, la thermogenèse post-prandiale paraît essentiellement liée aux transformations chimiques contemporaines de l'assimilation des aliments. Celles-ci sont plus importantes pour les protides que pour les autres nutriments. Par ailleurs, cette thermogenèse post-prandiale entre dans le cadre plus général de la thermogenèse alimentaire dont l'une des conséquences, sinon l'un des buts, est d'adapter les sorties énergétiques aux entrées, de manière à maintenir l'adulte dans un état

énergétique stationnaire.

Dépense énergétique de fond

Si chez un individu donné, toutes les dépenses énergétiques facultatives ou contingentes sont supprimées (exercice musculaire, lutte contre le chaud ou le froid, absorption alimentaire), la dépense énergétique de fond (ou puissance de fond) peut être approchée. Cette mesure, réalisée à plusieurs reprises sur un même sujet au repos, à jeun et dans une ambiance thermoneutre, donne des chiffres remarquablement reproductibles (de 80 à 100 W pour un adulte jeune, de corpulence moyenne et en bonne santé). En revanche, d'un sujet à l'autre, le résultat varie selon le poids, la taille, l'âge, le sexe, etc. Les recherches sur les déterminants de cette variabilité interindividuelle ont permis d'établir une des lois biométriques les plus connues, la loi des surfaces.

Masse corporelle biologiquement active et loi des surfaces

La dépense de fond correspond à la dépense énergétique minimale permettant la vie normale de chacune des cellules de l'organisme. On aurait pu penser que cette dépense de fond serait proportionnelle au nombre de cellules, donc à la masse corporelle des sujets. En fait, il n'en est rien. Les mesures réalisées sur des animaux de tailles très différentes montrent que, certes la dépense de fond s'accroît avec la masse corporelle, mais cet accroissement est beaucoup plus faible que celui de la masse corporelle. En d'autres termes, le rapport de la dépense de fond à la masse corporelle, c'est-à-dire la *dépense énergétique de fond par kilogramme de masse corporelle*, diminue lorsque la masse corporelle s'accroît: elle va de 9,5 W/kg, pour une souris de 20 g, à 0,6 W/kg, pour un cheval de 700 kg, en passant par 1,2 W/kg pour un homme de 70 kg. En fait, la formulation mathématique la plus exacte de la relation entre

dépense de fond ($\dot{W}_f$ en unité de puissance) et masse corporelle (m) d'un individu est une fonction puissance de la forme:

avec un exposant b inférieur à l'unité. La valeur exacte de cet exposant ne fait pas l'unanimité: la valeur de 0,73 paraît la plus adéquate si l'on tient compte des résultats obtenus chez différentes espèces animales. C'est celle qui est adoptée pour l'espèce humaine par certaines organisations internationales de santé publique. En fait, il semble qu'au sein d'une même espèce, cette valeur soit plus faible et avoisine 0,67. Cette valeur m^b est souvent appelée *masse biologiquement active*, en raison de sa proportionnalité avec la dépense de fond. Son intérêt est de permettre de calculer la valeur théorique de la dépense énergétique d'un sujet ($a = 3,5$ W/kg de masse corporelle biologiquement active chez l'homme) afin de la comparer à la valeur effectivement mesurée chez celui-ci et de savoir ainsi si cette valeur mesurée est normale ou non.

Le chiffre de 0,67 évoqué ci-dessus est la valeur approchée du rapport $2/3$ qui est le rapport dimensionnel entre la surface (S) et le volume (V) des corps (la dimension physique de S étant l^2 , celle de V étant l^3 : $2/3 = 0,666\dots$). Pour $b = 0,67$, l'équation (21) exprime que la dépense de fond des individus croît comme la puissance $2/3$ de leur masse corporelle. Elle montre ainsi que, à un coefficient

de proportionnalité près, cette dépense de fond croît comme la surface corporelle. On retrouve de cette façon la loi des surfaces énoncée depuis longtemps déjà par Sarus et Rameux (1825): *la dépense énergétique de fond des animaux est proportionnelle à leur surface corporelle*. Cela signifie que le rapport de la puissance de fond à la surface corporelle est une constante quels que soient la taille, le poids, l'âge, le sexe, etc, des individus: ceci est le

fondement même de la notion de métabolisme de base $MB = \dot{W}_f/S$.

Métabolisme de base

Par définition, le métabolisme de base d'un sujet est sa *dépense énergétique de fond (ou puissance de fond) rapportée à sa surface corporelle*¹. Il s'exprime donc en W/m^2 (ou $kcal/h/m^2$). Il s'agit théoriquement d'une constante, au moins dans une espèce donnée, comme l'espèce humaine. En fait, il varie un peu d'un sujet à l'autre. Ainsi, il est égal à $45 W/m^2$ ($40 kcal/h/m^2$) chez l'adulte jeune de sexe masculin et à $42 W/m^2$ ($38 kcal/h/m^2$) chez l'adulte jeune de sexe féminin, ce qui s'explique par le fait que, à masse corporelle égale, la masse biologiquement active est plus faible chez la femme dont les réserves de lipides, biologiquement peu ou pas actives, sont proportionnellement plus importantes. Il varie aussi avec l'âge pour passer en moyenne de $60 W/m^2$ à 5 ou 6 ans à $40 W/m^2$ à 70 ans ($55 W/m^2$ à 10-12 ans, $45 W/m^2$ à 20 ou 30 ans). La vie en climat froid, le travail physique intense et prolongé, la grossesse après le 7^e mois accroissent le métabolisme de base de quelques pour cent. Dans le domaine extraphysiologique, certaines drogues comme la caféine ou les amphétamines l'accroissent également, ainsi que la fumée de tabac, etc. Enfin, la fièvre accroît le métabolisme de base d'environ 13% par degré d'augmentation de la température centrale, ce qui montre que, comme pour toute réaction chimique, les transformations énergétiques des homéothermes suivent la loi générale de Van t'Hoff.

En pratique, la détermination du métabolisme de base d'un sujet consiste à

mesurer sa dépense de fond ($\dot{W}_f$) et à diviser la valeur ainsi obtenue par sa surface corporelle (S). La dépense de fond est mesurée par une technique de thermochimie respiratoire sur le sujet à jeun depuis au moins six heures, au repos depuis au moins 30 min et dans un milieu ambiant thermoneutre ($26^\circ C$ pour un sujet nu, $21^\circ C$ pour un sujet légèrement vêtu).

On considère comme anormales des valeurs de métabolisme de base différant de plus de 15% en plus ou en moins de leur valeur théorique citée ci-dessus. Ceci s'observe en particulier au cours d'affections de la glande thyroïde.

Interprétation de la loi des surfaces

La loi liant la dépense énergétique de fond des individus à leur surface corporelle:

est une loi biométrique ¹ fondamentale. Quelle en est son interprétation ?

Celle qui paraît la plus simple est de constater que les sorties énergétiques d'un sujet au repos étant exclusivement thermiques, les échanges avec l'environnement s'effectuent donc essentiellement au niveau de la peau, proportionnellement à la surface exposée (Éq. 6 , 7 , 8 et 10). Le système thermorégulateur règle les entrées et les sorties de façon à maintenir un bilan thermique nul.

Un examen plus approfondi montre que la loi des surfaces est la conséquence d'une loi beaucoup plus générale qui est la loi de similitude biologique. L'expérience montre en effet qu'entre des êtres vivants de même niveau d'organisation, il y a une certaine similitude biologique puisque qu'il existe en particulier:

- une *égalité des masses volumiques* $\rho = m/V$;
- une *égalité des chaleurs spécifiques massiques* C ;
- une *proportionnalité des temps biologiques aux dimensions linéaires*. (Par temps biologique, on entend la durée d'un événement biologique court, par exemple la période cardiaque, la période respiratoire, etc.).

Appliquons ces données à deux mammifères morphologiquement différents mais biologiquement semblables. Leurs dimensions linéaires et leurs temps biologiques sont respectivement L , l , T et t . On peut écrire: $L/l = T/t = \lambda$, λ étant le *coefficient de similitude biologique*. Il est possible d'exprimer en fonction de λ les rapports de toutes les grandeurs physiques caractéristiques des deux sujets, par exemple, leur dépense énergétique de fond.

La dépense énergétique de fond rapportée à l'unité de temps est une puissance, sa dimension physique est donc ML^2T^{-3} , et son expression pour chacun de nos deux individus sera: ML^2T^{-3} et ml^2t^{-3} . Le rapport de ces deux valeurs peut être traité conformément aux données ci-dessus:

$$\begin{aligned} (ML^2T^{-3}/ml^2t^{-3}) &= (\rho VL^2T^{-3}/\rho vl^2t^{-3}) \\ &= (L^3L^2T^{-3}/l^3l^2t^{-3}) = (L^5T^3/l^5t^3) = (L^5t^3/l^5T^3) \\ &= (L^2/l^2) = S/s = \lambda^2. \end{aligned}$$

Ce traitement montre que les dépenses de fond de ces deux individus sont dans le même rapport que le carré de leurs dimensions linéaires, c'est-à-dire leur surface. L'exposant de λ indique à quelle dimension corporelle doit être rapportée la grandeur considérée (λ^3 masse, λ^2 surface, λ^1 taille, λ^0 aucune). On démontrerait à partir des mêmes prémices que le rapport d'une puissance à la surface corporelle est sans dimension biologique ($= \lambda^0$). Ceci justifie le calcul du métabolisme de base, théoriquement constant, quelle que soit la morphologie des individus. La même démonstration, d'application très générale, justifie par exemple la définition de l'index cardiaque, rapport du débit cardiaque à la surface cutanée, et d'une façon générale de tous les

paramètres sans dimension biologique.

La dépense énergétique d'un individu peut être représentée comme la somme de deux termes: l'un constant et incompressible, la dépense de fond, fonction des caractéristiques morphologiques du sujet, l'autre, variable d'un instant à l'autre représentant la dépense de fonctionnement liée au mode de vie de ce sujet dans son milieu. La somme de ces deux termes est donc variable d'un individu à l'autre et, chez le même individu, d'un instant à l'autre. Pour que le bilan énergétique soit nul, la couverture de ces dépenses énergétiques doit être assurée par la ration alimentaire dont les caractéristiques seront examinées au paragraphe suivant.

1. Une loi biométrique est une relation quantitative constante liant deux grandeurs biologiques (ici $\dot{W}_f$ et S) mesurées chez des animaux de même espèce ou d'espèces différentes.

[Retour au début](#)

COUVERTURE DES DÉPENSES ÉNERGÉTIQUES: RATION ALIMENTAIRE

Introduction

Dans le règne animal, les pertes d'énergie ne se font pratiquement que sous forme thermique et mécanique et les gains, non moins vitaux, sous forme chimique. Ces gains sont assurés par la ration alimentaire en lipides, glucides et protides.

La ration alimentaire n'a cependant pas pour seul but de couvrir les besoins énergétiques des individus. Elle doit aussi couvrir les besoins de matière consécutifs, soit à la construction de la matière vivante pour les organismes en croissance, soit au renouvellement permanent des composants tissulaires pour les organismes à l'état stationnaire. Elle doit enfin apporter, du fait de l'hétérotrophie de l'organisme, des molécules complexes que celui-ci n'est pas capable de synthétiser, mais qui sont indispensables à la vie; c'est le cas des vitamines par exemple. Tout ceci entre en compte dans la composition de la ration. On peut distinguer deux catégories de besoins: alors que le *besoin de matière est très spécifique* (un élément chimique ne peut être remplacé par un autre), le *besoin énergétique l'est beaucoup moins*, un nutriment énergétique pouvant se substituer, au moins partiellement, à un autre.

Diverses méthodes permettent de juger de l'adéquation du régime alimentaire aux besoins. Citons la plus utilisée qui est le régime d'épreuve: il consiste à fournir à un individu un régime connu et à vérifier que ce régime permet, chez l'adulte, le maintien de l'état stationnaire et, chez le jeune, une croissance normale.

Besoins énergétiques

Estimation des besoins énergétiques

Les méthodes calorimétriques, vues plus haut, permettent d'estimer ces besoins. En ce qui concerne l'établissement de la ration alimentaire, ils sont généralement calculés pour une période de 24 heures.

Ration d'entretien de l'adulte: cette ration sera calculée en additionnant, pendant 24 h, les dépenses correspondant à chaque type d'activité. Un exemple de ce type de calcul est donné dans le tableau 12.6 . Il est évident que pour maintenir un état énergétique stationnaire ($B_E = 0$, $E_E = S_E$), la ration alimentaire doit couvrir exactement les dépenses. Pour un adulte normal de sexe masculin, la ration d'entretien doit apporter quotidiennement de 11 000 à 12 500 kJ dans le cas d'une activité modérée, de 12 500 à 14 500 kJ dans le cas d'une activité moyenne et de 14 500 à 16 500 kJ dans celui d'une activité intense.

Ration de croissance de l'enfant: le bilan énergétique doit dans ce cas estimer, d'une part la sortie énergétique, d'autre part la variation des stocks énergétiques correspondant à l'accroissement pondéral. La ration alimentaire devra couvrir la somme de ces deux postes ($B_E \neq 0$, $E_E = S_E + B_E$). Prenons l'exemple d'un nourrisson de 4 kg dont la dépense énergétique est estimée par jour à 1 850 kJ/j et dont l'accroissement pondéral est de 40 g dans le même temps. L'équivalent énergétique moyen de 1 g de tissu animal, déterminé à la bombe calorimétrique, étant de 8 kJ/g, les besoins énergétiques quotidiens de ce nourrisson peuvent être estimés à $1\,850 + (40 \times 8) = 2\,170$ kJ.

Poursuivons cet exemple pour considérer le cas de la mère allaitant ce nourrisson. Un litre de lait de femme apportant à l'enfant en moyenne 3 000 kJ, ce nourrisson devra absorber quotidiennement $2\,170/3\,000 = 0,712$ dm³ de lait. La fourniture de ce lait correspond pour la mère à une sortie énergétique (chimique) qu'il faudra ajouter à l'estimation de ses propres besoins tels que nous les avons établis ci-dessus pour l'adulte. De plus, la synthèse du lait maternel nécessite la dépense d'une énergie supplémentaire: en effet, le rendement de cette synthèse est estimé à 60% environ. En d'autres termes, le contenu énergétique du lait maternel ne représente que 60% de l'énergie dépensée pour le synthétiser. Dans ce cas particulier, l'allaitement de ce nourrisson correspondra donc pour la mère à une dépense énergétique supplémentaire de $2\,170/0,6 = 3\,620$ kJ, supplément qui devra être couvert par sa ration d'entretien. Un raisonnement semblable peut s'appliquer à la période de gestation qui, sur le plan énergétique, représente pour la mère une synthèse de matière et un bilan positif.

10 h de dépense de fond:

80 W $\times$ 10 $\times$ 3 600 2 900 kJ

8 h de travail léger:

150 W $\times$ 8 $\times$ 3 600 4 300 kJ

6 h d'activités diverses:

120 W $\times$ 6 $\times$ 3 600 2 600 kJ

Thermogenèse post-prandiale 1 000 kJ

Thermorégulation 1 000 kJ

Couverture des besoins énergétiques

La couverture des besoins énergétiques sera assurée au mieux par une ration apportant 12% de l'énergie en protides (14% pour une ration de croissance), 30 à 35% en lipides, 50 à 60% en glucides. Le standard nutritionnel idéal fixe d'autres conditions supplémentaires:

- l'apport lipidique doit assurer à l'organisme la fourniture à parts égales d'acides gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés;
- l'apport glucidique doit être assuré à 75% par des sucres «lents» et à 25% par des sucres «rapides» (les qualificatifs de lents et rapides correspondent aux conditions d'assimilation des sucres: assimilation lente des sucres polymérisés, comme par exemple l'amidon; assimilation rapide des sucres à molécule simple comme le glucose ou le saccharose).

Il est facile de passer de ces données standard aux données pondérales de la ration quotidienne connaissant, d'une part les besoins d'un individu, d'autre part l'équivalent énergétique des protides (17 kJ/g), lipides (38 kJ/g) et glucides (17 kJ/g). Par exemple, une ration quotidienne d'entretien de 12 000 kJ sera assurée idéalement par l'apport de:

$$(12\,000 \times 0,12)/17 = 85 \text{ g de protides,}$$

$$(12\,000 \times 0,30)/38 = 95 \text{ g de lipides,}$$

$$(12\,000 \times 0,58)/17 = 410 \text{ g de glucides.}$$

En fait, les nutritionnistes ont démontré qu'il n'est pas indispensable, au moins pour l'adulte, que la ration alimentaire respecte très strictement les pourcentages respectifs de lipides, glucides et protides indiqués ci-dessus; en revanche, un apport quotidien minimal de chacun des trois nutriments est nécessaire, à condition de combler la différence par l'un des trois autres. Ces valeurs minimales indispensables ont été établies, pour la ration d'entretien, à 5 à 6% de protides, 3 à 4% de lipides et 30 à 35% de glucides. Ensemble, ces apports minimaux couvriront environ 40% de la ration. Les 60% restants pourront être couverts par l'un (ou deux ou trois, en proportions variables) des trois nutriments. Dans cette limite des 60%, on peut dire que 1/17 g de protides, 1/17 g de glucides et 1/38 g de lipides sont équivalents sur le plan de l'apport énergétique: c'est ce qui a été appelé *loi de l'isodynamie*. Nous verrons ci-dessous pourquoi cette loi de l'isodynamie se limite à 60% seulement de la ration alimentaire et ne concerne pas sa totalité.

Besoins spécifiques

Besoins en oxygène

Il ne s'agit pas à proprement parler d'un composant de la ration alimentaire.

Mais l'individu doit cependant être «alimenté» en oxygène de façon permanente afin de satisfaire, comme nous l'avons vu antérieurement, les besoins du métabolisme cellulaire. *L'homme ne stocke pas l'oxygène*, et quelques minutes de privation suffisent pour entraîner sa mort. Sauf en très haute montagne, encore que l'ascension de l'Everest soit possible sans apport supplémentaire, l'oxygène est présent en quantité suffisante dans l'atmosphère gazeuse de la surface du globe, d'où il est prélevé par l'échangeur pulmonaire (voir chapitre « Respiration »). Ce besoin doit être pris en compte lors de la fabrication d'atmosphères artificielles (cas des plongeurs ou des cosmonautes par exemple). On peut remarquer que la masse d'oxygène quotidiennement consommée par un individu est du même ordre de grandeur que la masse des aliments absorbés. Elle dépend bien sûr de l'activité de cet individu. Ainsi, pour une dépense énergétique de 12 000 kJ en 24 h, l'équivalent énergétique de O_2 étant en moyenne de 20 kJ/dm³, le volume d'oxygène consommé sera $12\,000/20 = 600\text{ dm}^3$, soit une masse de $(600 \times 32)/22,4 = 857\text{ g}$.

Besoins protidiques

Les protides alimentaires sont pour l'homme, et d'une façon générale pour les animaux, la seule source d'azote. Les organismes hétérotrophes ne peuvent utiliser l'azote gazeux moléculaire qui constitue les 4/5 de l'atmosphère terrestre. De ce fait, la suppression des protides de la ration alimentaire entraîne, à plus ou moins brève échéance, la mort de l'animal.

L'expérience montre que l'absorption d'une ration alimentaire contenant 85 g de protides, telle que celle calculée ci-dessus, s'accompagne, à peu de choses près de l'élimination, essentiellement urinaire, de 14 g d'azote. Sachant que, en moyenne, 1 g de protides contient 0,16 g d'azote, on peut en déduire que l'adulte, à l'état stationnaire, élimine autant d'azote qu'il en absorbe: c'est *l'équilibre azoté, état stationnaire appliqué à l'azote*. Cet équilibre azoté traduit le renouvellement permanent, destruction et synthèse, des tissus protidiques de l'organisme. La question s'est posée de savoir quel était l'apport minimal d'azote, donc de protides, nécessaire à ce renouvellement indispensable.

Un homme, ou un animal de même taille, dont la ration alimentaire, par ailleurs suffisante au point de vue énergétique, ne contient pas de protide (jeûne protidique), élimine quotidiennement 2 à 3 g d'azote, ce qui correspond au catabolisme de 15 à 20 g de protides tissulaires (à raison de 6,25 g de protides par gramme d'azote). L'apport de 20 g de protides dans la ration quotidienne serait donc théoriquement suffisant pour couvrir ce besoin azoté. Il n'en est rien: un tel apport accroît l'élimination d'azote qui dépasse alors celle observée au cours du jeûne protidique, si bien que l'équilibre n'est pas atteint. En accroissant progressivement l'apport protidique dans la ration alimentaire, l'équilibre azoté est atteint aux environs de 6 g d'azote excrété, soit *40 g de protides ingérés* environ. Cet équilibre est atteint plus rapidement avec les protides d'origine animale (30 g) qu'avec les protides d'origine végétale (50 g): les protides d'origine végétale ont donc un *coefficient d'utilisation*, parfois appelé *valeur biologique*, plus faible que les protides d'origine animale. Ces phénomènes s'expliquent par la spécificité des besoins protéiques de l'organisme qui, d'une part doit trouver dans la ration protidique les *acides aminés indispensables* qu'il

ne peut synthétiser (Tab. 12.7), d'autre part utilise d'autant mieux ces acides aminés qu'il les trouve dans des proportions relatives bien déterminées. Ces deux facteurs, qualitatif (acides aminés indispensables) et quantitatif (proportions respectives entre acides aminés), expliquent à la fois que l'exigence minimale de l'organisme dépasse le seul remplacement de la masse d'azote éliminée, et que les protides alimentaires puissent satisfaire plus ou moins facilement ce besoin selon leur composition, et donc leur origine animale ou végétale. Notons que l'apport minimal quotidien de 40 g de protides d'origine mixte correspond à $(40 \times 17)/12\,000 = 0,057$, c'est-à-dire à 5,7% d'une ration de 12 000 kJ.

Tryptophane

Phénylalanine

Lysine

Thréonine

Valine

Méthionine

Leucine

Isoleucine

Histidine

Besoins glucidiques

Un apport glucidique minimal est nécessaire vis-à-vis du métabolisme des protides et des lipides. En ce qui concerne le métabolisme des protides, l'expérience montre que, chez l'animal, le jeûne complet s'accompagne d'une élimination azotée beaucoup plus élevée que le jeûne uniquement protidique (10 à 12 g contre 2 à 3 g), et que cette excrétion azotée diminue au fur et à mesure que des glucides sont réintroduits dans la ration alimentaire. Ce phénomène n'est pas observé avec les lipides. Chez l'homme, au cours du jeûne protidique, un apport de glucides couvrant au moins 30% du besoin énergétique est nécessaire pour obtenir une excrétion azotée minimale. Au-dessous de cette valeur, la relative carence d'apport glucidique est compensée par l'augmentation du catabolisme des acides aminés glucoformateurs, d'où l'augmentation de l'excrétion azotée.

Simultanément, lorsque l'apport glucidique est trop faible, le catabolisme lipidique s'accroît, ce qui conduit à un état d'acidocétose (comparable à celui observé au cours du diabète, affection caractérisée par un défaut d'utilisation glucidique).

Besoins lipidiques

Un apport quotidien minimal de lipides est nécessaire à l'organisme pour deux raisons. D'une part, ils fournissent à l'organisme des acides gras *qui lui sont indispensables et* qu'il ne peut synthétiser; ce sont les acides gras polyinsaturés (acides linoléique C₁₈: 2, linolénique C₁₈: 3, arachidonique C₂₀: 4, etc.) qui entrent, par exemple, dans la composition des phospholipides membranaires. D'autre part, les *lipides alimentaires sont les seuls vecteurs de vitamines liposolubles*. Un apport quotidien de 3 à 4% de la ration énergétique est suffisant pour couvrir ces besoins en lipides.

Besoins en matériaux non énergétiques

Besoins en eau

Les pertes hydriques, étroitement assujetties, du fait de la sudation, aux nécessités de la thermorégulation, sont susceptibles de varier dans de larges proportions (au moins de 1 à 10). De ce fait, les besoins hydriques quotidiens destinés à équilibrer le bilan hydrique de l'organisme sont très variables chez un même sujet. Dans le tableau 12.8 sont présentés les éléments du bilan hydrique d'un sujet au repos ou en activité légère. Le déséquilibre du bilan hydrique peut faire varier de façon importante le stock hydrique de l'organisme, et donc la masse corporelle dont il représente environ 70%. Il faut veiller, lorsque l'on établit un bilan énergétique, à ne pas prendre en compte ces éventuelles variations de la masse corporelle liées à des modifications du bilan hydrique, car elles sont évidemment sans signification énergétique.

Sorties (cm³/24 h):

Urine	1 350
Peau (E)	500
Poumon (E)	500
Matières fécales	150
TOTAL	2 500

Entrées (cm³/24 h):

Aliments solides:

. Eau métabolique	300
. Eau d'hydratation	1 000
Boissons	1 200
TOTAL	2 500

Besoins en éléments minéraux

Notre ration alimentaire nous fournit quotidiennement 1 à 4 g de chlore, sodium, potassium, calcium, phosphore et soufre, 0,001 à 0,1 g de magnésium, iode, fer, zinc et cuivre, et certainement des traces de nombreux autres éléments. Ces éléments minéraux sont indispensables à la construction de l'organisme, comme dans le cas du calcium pour le squelette, ou à son fonctionnement comme pour le fer de la molécule d'hémoglobine. Une ration alimentaire variée couvre très largement ces besoins en minéraux.

Besoins en vitamines

Les vitamines sont des molécules, en général complexes, que les organismes hétérotrophes ne peuvent pas synthétiser et qu'ils doivent trouver dans leur ration alimentaire, sous peine de développer des maladies de carence. Les vitamines sont indispensables aussi bien à la vie de l'adulte qu'à la croissance de l'enfant. Ces molécules entrent dans la composition de certaines enzymes: ainsi, la vitamine PP dans la composition du NAD ou la vitamine B₂ dans la composition du FAD (voir Bioénergétique cellulaire). Leur rôle est uniquement fonctionnel et les besoins quotidiens en sont très faibles, de l'ordre du milligramme. Elles sont généralement classées en deux catégories: les vitamines liposolubles, A, D, D₂, E, K, apportées par les huiles et les graisses alimentaires animales ou végétales; les vitamines hydrosolubles, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, PP, acide pantothénique, acide folique, biotine, présentes dans de nombreux tissus animaux et végétaux. Les structures moléculaires complexes des vitamines étant souvent altérées par l'oxydation ou par la chaleur, la source vitaminique principale sera essentiellement les aliments frais, consommés crus.

Aliments

Le choix des aliments constituant la ration doit respecter les exigences biologiques évoquées ci-dessus, mais ce choix est aussi dirigé par de nombreuses autres considérations de nature climatique, économique, sociale, culturelle, etc. Par exemple, sur le plan économique, le prix de revient pour le consommateur de l'unité énergétique (le joule par exemple) est différent suivant son origine: le joule d'origine glucidique, généralement végétal, est beaucoup moins cher que le joule d'origine protidique, généralement animal. De même, la tradition, la religion, les tabous orientent très fortement les choix alimentaires des hommes. Les exigences biologiques trouveront donc des modalités d'application pratique très différentes d'un individu ou d'un groupe social à un autre. Néanmoins, un régime alimentaire équilibré puisera dans chacun des six groupes d'aliments suivants:

- I = viandes, poissons, œufs,
- II = laitages, fromages,
- III = graisses, beurre, huiles,
- IV = céréales, pains,

- V = fruits, légumes verts,
- VI = pommes de terre, légumes secs.

L'alcool éthylique est un cas particulier. C'est un *aliment* et à ce titre, absorbé à dose modérée, son oxydation peut fournir à l'organisme 30 kJ/g (ou 7 kcal/g). Mais l'alcool est aussi un toxique, recherché pour son effet stimulant. En marge de l'intoxication éthylique aiguë, qui sort du domaine de ce chapitre, l'intoxication chronique entraîne des lésions nerveuses et viscérales, hépatiques en particulier, irréversibles. Ces dommages sont susceptibles d'apparaître dès que la consommation quotidienne dépasse 1 g d'alcool pur par kg de masse corporelle, c'est-à-dire pour un adulte de 70 kg, 700 cm³ de boisson alcoolisée à 10° soit 2 100 kJ (500 kcal).

La ration alimentaire doit équilibrer la dépense énergétique. Quelles que soient les habitudes alimentaires, une ration énergétiquement suffisante doit comporter idéalement 12 à 14% de protides, 30 à 35% de lipides, 50 à 60% de glucides. Les minima tolérables sont respectivement de 5 à 6%, 3 à 4%, 30 à 35%, le complément à 100 devant être couvert par l'un ou l'autre des nutriments. Cet apport doit être complété d'éléments non énergétiques indispensables: eau, sels minéraux, vitamines. L'homme «normal», en «bonne santé», est caractérisé, entre autres, par une bonne adaptation réciproque des entrées alimentaires aux sorties thermiques ou mécaniques. Cette adaptation est le fruit d'un certain nombre de mécanismes homéostasiques dont nous donnerons des exemples au paragraphe suivant.

Retour au début

HOMÉOSTASIE BIOÉNERGÉTIQUE

Introduction

Le terme d'homéostasie recouvre toutes les actions qui ont pour but de maintenir les équilibres propres de l'organisme, assurant ainsi son indépendance vis-à-vis des contraintes environnementales. La réalité et l'efficacité de ces actions se traduisent par la quasi-constance d'un certain nombre de grandeurs, quelles que soient les situations où se trouve cet organisme dans son milieu. Par exemple, les concentrations ioniques du milieu intérieur, la pression artérielle, la pression partielle de gaz carbonique du sang artériel, la température centrale, entre autres, ne varient que très peu d'un instant à l'autre, par rapport à leur valeur moyenne.

Une variation significative de ces grandeurs ne s'observe que dans les états pathologiques. Dans ces cas, les traitements visent la normalisation de ces valeurs. L'échec thérapeutique conduit à une insuffisance fonctionnelle chronique et, à plus ou moins longue échéance, à la mort de l'individu.

La constance de chacune de ces grandeurs est assurée par une régulation qui

lui est propre. Au cours des dernières décennies, les progrès de la cybernétique, discipline consacrée à l'étude des mécanismes de contrôle automatiques, ont beaucoup contribué à la connaissance des lois générales régissant le fonctionnement des régulations physiologiques. On a pu aboutir ainsi à une conceptualisation commune à de nombreux domaines de la science ou de la technique, applicable en particulier à la biologie: *la boucle de régulation ou de rétroaction négative (feedback négatif, Fig. 12.8)* en est un exemple que nous retrouverons ci-dessous.

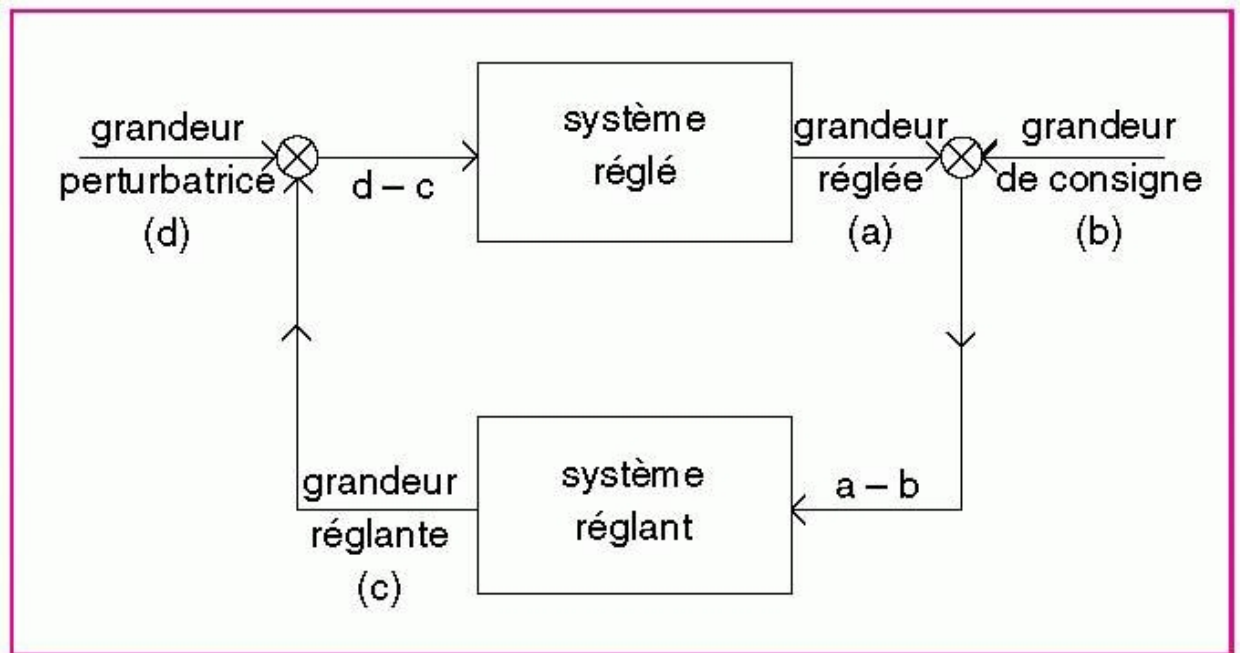


Figure 12.8 Schéma général d'une boucle de régulation.

Les échanges d'énergie existant chez les êtres vivants sont soumis à des règles homéostasiques, comme toutes les grandes fonctions de l'organisme. L'exemple le plus évident est, bien sûr, la constance de la température centrale, qui concerne directement la bioénergétique thermique. Mais, dans le domaine de la bioénergétique chimique, la stabilité pondérale de l'adulte est aussi un phénomène homéostasique, de même que, en ce qui concerne l'énergie mécanique, l'adaptation du geste volontaire au projet de mouvement. Seuls les mécanismes fondamentaux de la régulation de la température centrale ainsi que les principes généraux de la gestion des stocks d'énergie chimique seront envisagés ici.

Régulation thermique

Au paragraphe d'introduction générale à la bioénergétique, le modèle thermique de l'organisme (Fig. 12.1) et les différentes modalités d'échange de chaleur entre l'organisme et son environnement ont été présentés. Mais ces données n'impliquaient pas que la température centrale reste constante. L'homéothermie exige en effet des structures et une organisation fonctionnelle supplémentaires réglant les échanges thermiques, de façon à équilibrer gains et pertes; ceci permet de maintenir constant le stock thermique et donc la température du noyau qui est en fait la *grandeur réglée* du système

thermorégulateur (Fig. 12.9).

Bilan thermique

Pour un organisme à l'état stationnaire, les entrées thermiques ($\dot{W}_{th}$) peuvent être appréciées par le niveau de son métabolisme, calculé par exemple par thermochimie respiratoire ($\dot{W}_{chim.} = EO_2 \times O_2$, auquel on doit soustraire la part d'énergie qui ne peut apparaître sous forme de chaleur au sein de l'organisme lui-même, c'est-à-dire les sorties d'énergie mécanique ($\dot{W}_{mec}$) :

$$\dot{W}_{th} = \dot{W}_{chim.} - \dot{W}_{mec}$$

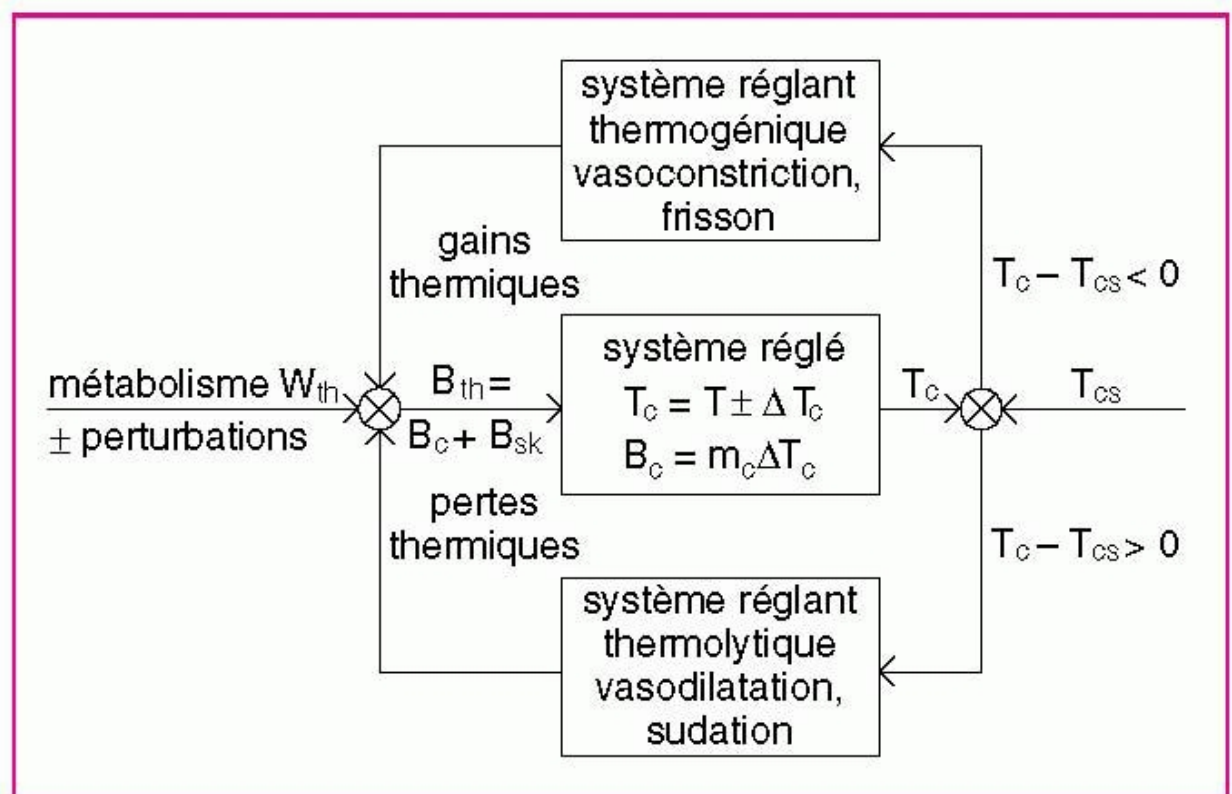


Figure 12.9 Schéma du système de régulation thermique construit sur le modèle général de la figure 12.8 .

Les échanges thermiques par radiation ($\dot{W}_R$), convection ($\dot{W}_C$) et conduction ($\dot{W}_K$) peuvent conduire à des gains ou à des pertes thermiques selon les valeurs respectives des températures cutanées (T_{sk}) et ambiantes (T_w , T_a , T_k). Le plus souvent, ces postes d'échange sont de signe négatif et représentent donc des pertes thermiques. Les échanges par évaporation ($\dot{W}_E$) sont toujours de signe négatif (en effet, l'évaporation de l'eau consomme toujours de l'énergie thermique fournie par l'organisme). Au total, le bilan thermique de l'organisme peut s'écrire:

$$\dot{W}_{\text{chim.}} - \dot{W}_{\text{mec}} \pm \dot{W}_R \pm \dot{W}_C \pm \dot{W}_K - \dot{W}_E = B_{\text{th}}$$

Si B_{th} est positif, il y a stockage thermique et élévation de température ($\Delta T > 0$), s'il est négatif, il y a baisse de température ($\Delta T < 0$); ce n'est que lorsque B_{th} est nul que $\Delta T = 0$. En effet, ces deux grandeurs sont liées par l'équation générale déjà vue, (Éq. 20):

$$B_{\text{th}} = m C \Delta T$$

dans laquelle m et C sont respectivement la masse corporelle de l'organisme et sa chaleur spécifique.

Pour être plus précis, il faudrait distinguer masses et températures du noyau central (indice c) et de l'écorce (indice sk) et écrire:

$$B_{\text{th}} = B_c + B_{sk} = C (m_c \Delta T_c + m_{sk} \Delta T_{sk})$$

L'homéothermie appliquée au seul noyau central exige uniquement que $B_c = 0$ pour que $\Delta T_c = 0$. Elle est compatible avec une valeur non nulle de B_{sk} et ΔT_{sk} donc de B_{th} . En fait, compte tenu de la valeur relativement faible de m_{sk} (10 à 30% de la masse corporelle totale suivant les cas), B_{sk} ne représente qu'une faible part de B_{th} .

Modèles de thermorégulation

Le système thermorégulateur est donc agencé de façon à maintenir ΔT_c , donc B_c , nul. Plusieurs modèles de régulation ont été proposés. L'un des plus fréquemment évoqué est celui dit de la *valeur de consigne* (en anglais: *set point*, Fig. 12.9). Selon ce modèle, la température centrale serait en permanence mesurée par des thermocapteurs et comparée à une valeur de consigne (T_{cs}) égale ou très voisine de 37°C à l'état normal. Lorsque la température centrale a tendance à s'éloigner de cette valeur de consigne, un *signal d'écart*, qui peut être représenté par la différence des deux températures,

$$\Delta T = T_c - T_{cs}$$

met en jeu l'un ou l'autre des deux systèmes réglants dont dispose l'organisme: un système réglant thermogénique lorsque ΔT est négatif, c'est-à-dire lorsque la température centrale tend à diminuer, et un système réglant thermolytique, lorsque la température centrale a tendance à s'accroître et que ΔT devient positif. Les modalités d'action de ces *deux systèmes réglants* sont bien connues.

Le *système réglant thermogénique* a deux objectifs: limiter les pertes thermiques et augmenter les gains thermiques.

La diminution des pertes thermiques est obtenue par vasoconstriction cutanée. En effet, cette vasoconstriction a au moins deux conséquences principales:

- elle diminue le débit sanguin cutané, donc la convection thermique par voie sanguine, qui est pratiquement la seule voie d'échange thermique entre le

noyau et l'écorce (voir Éq. 12);

- elle abaisse la température cutanée et diminue donc les échanges radiatif, convectif et conductif entre la peau et l'environnement (voir Éq. 6 , 7 , 8).

L'augmentation des gains thermiques est essentiellement la conséquence, au moins chez l'homme adulte, du frisson thermique. Le frisson thermique accroît en effet de façon importante le métabolisme de l'individu et donc ses gains thermiques. Comme nous l'avons déjà signalé, la thermogenèse sans frisson, qui trouve son origine dans la graisse brune, n'a jamais été démontrée chez l'homme, mais joue un rôle important dans certaines espèces animales.

Le système réglant thermolytique a pour objectif d'accroître les pertes thermiques par le biais de deux mécanismes. L'un est vasculaire; c'est la vasodilatation cutanée qui a des effets exactement inverses de ceux de la vasoconstriction: augmentation de la convection thermique noyau-écorce et augmentation de la température cutanée. L'autre est sudoral. Le but de la sécrétion de la sueur par les glandes sudoripares est d'augmenter l'évaporation d'eau à la surface de la peau. La seule sécrétion sudorale n'est pas thermolytique; au contraire, elle accroît sensiblement le métabolisme, puisqu'elle met en jeu des transports actifs d'ions. Seule l'évaporation, consécutive à la sudation, entraînera une perte thermique. L'évaporation, comme cela a été vu plus haut, exige des conditions ambiantes adéquates (faible humidité).

Identification des éléments du modèle

Tous les acteurs de ce système thermorégulateur ont été identifiés. Les thermocapteurs, éléments sensoriels dont la fréquence de décharge dépend de la température, sont présents en de nombreux points superficiels ou profonds de l'organisme. Dans l'hypothalamus en particulier, souvent considéré comme le centre nerveux de la régulation thermique, on a pu mettre en évidence une double population cellulaire, l'une répondant à des températures locales inférieures à 37°C, l'autre à des températures locales supérieures à 37°C. L'équilibre des réponses entre ces deux populations pourrait contribuer à définir la température de consigne du régulateur.

La commande vasomotrice est assurée essentiellement par le système nerveux orthosympathique adrénérergique, alors que la sécrétion des glandes sudoripares est déclenchée par des fibres cholinergiques. La sécrétion de bradykinine par les glandes sudoripares, lorsqu'elles sont actives, favorise par ailleurs la vasodilatation. La commande du frisson est assurée par les voies motrices extrapyramidales, puis par les fibres a des nerfs périphériques.

Ce système thermorégulateur est très efficace, surtout dans la lutte contre la chaleur. Dans ce cas en effet, la vasodilatation cutanée peut permettre de multiplier par dix le débit sanguin (de 0,2 à 0,3 dm³/min à 2 à 4 dm³/min), et donc d'accroître d'autant le transfert thermique entre le noyau central et l'écorce. En même temps, la sudation peut atteindre des débits de pointe de l'ordre de 1 l/h et permettre ainsi la dissipation par évaporation (à raison de 2 400 J/g) de 2 400 kJ/h, soit plus de 650 W d'énergie thermique. Dans la lutte

contre le froid, l'efficacité est moindre, la thermogenèse par frisson ne permettant que de tripler ou quadrupler le métabolisme de fond (certains auteurs ont vu dans ces différences des performances du système thermorégulateur au chaud et au froid, la preuve que les origines de l'homme devaient être recherchées plutôt sous des climats chauds que sous des climats froids ou même tempérés).

Thermorégulation comportementale

Pour éviter de dépasser les possibilités du système thermorégulateur, ce qui conduirait à brève échéance à des situations d'hyper- ou d'hypothermie ou bien, plus simplement, pour échapper à l'inconfort engendré par le frisson ou la sudation, les animaux et l'homme ont recours à d'autres moyens, dits de thermorégulation comportementale. Contrairement aux mécanismes thermorégulateurs automatiques énumérés ci-dessus et dans la figure 12.9, la thermorégulation comportementale résulte généralement d'un comportement conscient et volontaire. Ainsi, par temps chaud et ensoleillé, les animaux se réfugient à l'ombre, alors que par temps froid, ils se roulent en boule pour limiter leur surface d'échange. L'homme a perfectionné et accru ces possibilités en portant des vêtements différents en été et en hiver, en construisant des maisons elles-mêmes thermostatées quelles que soient les saisons, bref, en mettant au service de sa régulation thermique tous les perfectionnements technologiques développés par son intelligence.

Hyper- et hypothermies

Les hyper- ou hypothermies sont liées soit à une perturbation du système thermorégulateur, soit à son dépassement par une charge thermique (positive ou négative) trop importante. La fièvre appartient à la première catégorie de dérèglements. Elle n'est pas liée à un dépassement des possibilités du système thermorégulateur mais à une élévation de la grandeur de consigne du régulateur thermique (T_{cs} de la figure 12.9). Cette élévation de T_{cs} serait provoquée par la présence, au niveau des centres thermorégulateurs, de substances étrangères à l'organisme, sécrétées le plus souvent par des bactéries ou des virus. Le début d'une affection fébrile, marqué par un accroissement de la température de consigne, s'accompagne en effet de tous les signes de mise en jeu du système réglant thermogénique: pâleur et frisson essentiellement; de même, sa fin, qui correspond à une normalisation de la température de consigne, s'accompagne généralement de sudation témoignant de l'activité du système thermolytique.

Les hyperthermies par dépassement des possibilités du système thermorégulateur peuvent être liées soit à un excès de thermogenèse, comme dans l'exercice musculaire intense et prolongé, soit à une réduction ou à une abolition de la thermolyse (bain en eau chaude par exemple).

Les hypothermies peuvent être liées soit à un défaut de thermogenèse, comme dans l'insuffisance thyroïdienne, soit à un excès de thermolyse (bain en eau froide par exemple).

Gestion des stocks d'énergie chimique

Dans ce paragraphe, nous envisagerons comment, chez l'adulte, se réalisent les adaptations réciproques des entrées d'énergie chimique aux sorties d'énergie thermique et mécanique. Ces adaptations impliquent la gestion des stocks d'énergie chimique qui sera envisagée sous deux aspects au moins: à court terme, à l'échelle du nycthémère et à long terme, à l'échelle de l'année ou de la décennie.

Gestion à court terme des stocks d'énergie chimique

La gestion à court terme permet d'adapter les entrées énergétiques alimentaires, toujours intermittentes, parfois aléatoires, aux sorties énergétiques, variables d'un moment à l'autre, mais permanentes. Elle se confond de façon assez étroite avec la régulation de la glycémie.

Phase d'absorption alimentaire

En période d'absorption alimentaire, ou immédiatement post-prandiale, durant laquelle les nutriments pénètrent dans le sang à partir du tube digestif, l'organisme couvre ses dépenses énergétiques immédiates grâce aux glucides alimentaires utilisés en priorité. Le quotient respiratoire (R), voisin de 1 à ce moment, témoigne de ce métabolisme glucidique préférentiel (Tab. 12.3).

Les excédents glucidiques sont soit stockés sous forme de glycogène intracellulaire, surtout hépatique ou musculaire, soit transformés en triglycérides de réserve. Cette transformation de glucose en graisse s'effectue soit au niveau du foie, soit au niveau des cellules adipeuses qui en assureront le stockage. Pour leur part, les acides aminés issus de l'hydrolyse des protides alimentaires sont utilisés, en particulier par le muscle, pour le renouvellement permanent des structures cellulaires. L'excédent d'acides aminés participe lui aussi, après transformation hépatique, à la synthèse des triglycérides de réserve. Enfin, les triglycérides issus des graisses alimentaires sont stockés tels quels dans les adipocytes.

Phase de jeûne

En période de jeûne, dans l'intervalle des repas, l'essentiel (60%, $R = 0,8$) des besoins d'énergie est couvert par le métabolisme des acides gras en provenance des triglycérides stockés dans le tissu adipeux. Certains tissus, comme le tissu nerveux, exigent cependant un substrat énergétique glucidique; le glucose nécessaire, qui couvre 40% des besoins énergétiques du sujet à jeun, sera d'abord prélevé sur les stocks glucidiques (15 %) mais, comme ceux-ci sont faibles (200 à 300 g environ), l'organisme devra synthétiser du glucose, soit à partir des restes de glycérol provenant de la dégradation des triglycérides (10% environ), soit à partir des acides aminés glucoformateurs (15%). Quand le jeûne est prolongé, cette néoglucogenèse protéique prend progressivement une place de plus en plus importante et se traduit extérieurement par une fonte musculaire et une augmentation de l'excrétion azotée. Là encore, le foie joue un rôle important, aussi bien comme organe de stockage du glycogène que comme artisan de la néoglucogenèse d'origine lipidique ou protidique.

Contrôle hormonal

La mise en jeu de l'ensemble de ces phénomènes de stockage ou de déstockage énergétique, aussi bien que le choix du substrat énergétique d'utilisation immédiate, est le résultat d'un contrôle hormonal reposant essentiellement sur le couple insuline-glucagon. D'autres hormones, comme l'adrénaline, les glucocorticoïdes ou l'hormone somatotrope (appelée aussi hormone de croissance), interviennent également, mais à un degré moindre. Toutes ces substances jouent un rôle dans la régulation de la glycémie.

L'insuline a pour effets principaux:

- de favoriser la pénétration dans les cellules du glucose et des acides aminés. De ce seul fait, elle favorise les réactions intracellulaires faisant intervenir le glucose ou les acides aminés (oxydation, synthèse du glycogène et des graisses);
- de favoriser la biosynthèse des grosses molécules glucidiques, lipidiques et protéiques.

Globalement, *l'insuline favorise l'utilisation du glucose et des petites molécules à des fins d'oxydation immédiate ou de stockage; au contraire, elle inhibe leur synthèse à partir des grosses molécules: elle est de ce fait hypoglycémiante.*

Sa sécrétion est déclenchée par tout accroissement de la glycémie, en particulier celui qui suit normalement l'absorption alimentaire. *L'insuline est donc l'hormone de la période post-prandiale, l'hormone de stockage énergétique par excellence.* Son absence se traduit par une hyperglycémie et, à défaut de son utilisation ou de son stockage, par l'élimination urinaire du glucose: c'est la glycosurie qui apparaît quand la glycémie dépasse un certain seuil.

Hyperglycémie et glycosurie sont les deux principaux signes biologiques du diabète sucré, maladie consécutive à un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas endocrine (le terme de diabète signifiant que cette affection s'accompagne aussi d'un accroissement de la diurèse).

Face à l'insuline et à son action hypoglycémiante, l'organisme dispose d'un certain nombre d'*hormones hyperglycémiantes*. Leur sécrétion est déclenchée par la diminution de la glycémie; ce sont donc les *hormones du jeûne* dont les principales sont le *glucagon*, *l'adrénaline* et *l'hormone de croissance*, auxquelles peut être ajouté le *cortisol*. Le glucagon, comme l'adrénaline, favorise la glycogénolyse musculaire ou hépatique et, comme l'hormone somatotrope, stimule la néoglucogenèse hépatique. Adrénaline et hormone somatotrope favorisent la dégradation des triglycérides stockés dans les tissus adipeux. L'hormone somatotrope tend de plus à inhiber l'utilisation du glucose par les cellules. L'origine et les modes d'action de ces hormones sont exposés en détail au chapitre Glandes endocrines.

Schématiquement, on peut considérer que la gestion à court terme du stock d'énergie chimique de l'organisme est contrôlée par le système régulateur de la glycémie, ainsi que le montre la figure 12.10 .

En fait, le problème est plus complexe. Ainsi, la sécrétion de glucagon et d'hormone de croissance est stimulée, comme celle de l'insuline, par l'accroissement de concentration en acides aminés du sang, ce qui s'observe à

la suite d'un repas riche en protides, et n'entre pas dans le schéma ci-dessus. La sécrétion de ces hormones hyperglycémiantes intervient, dans ce cas, pour limiter une trop forte baisse de la glycémie. Ces faits ne remettent pas en cause le rôle principal joué dans le contrôle à court terme des stocks énergétiques par le système régulateur de la glycémie tel qu'il est présenté ci-dessus.

Gestion à long terme des stocks d'énergie chimique

Exception faite des périodes de gestation où il y a stockage temporaire de matière et d'énergie, la masse corporelle de l'adulte reste constante pendant plusieurs années, voire plusieurs décennies, ce qui suppose l'existence d'un système régulateur maintenant l'individu dans un état énergétique stationnaire, avec des entrées égales aux sorties et une stabilité des stocks énergétiques. Pendant longtemps, on a cru que cette stabilité n'était due qu'à une adaptation des entrées énergétiques alimentaires aux sorties thermiques et mécaniques. En fait, on sait maintenant qu'il existe aussi des possibilités d'adaptation des sorties, en particulier thermiques, sur les entrées alimentaires.

Quels sont les mécanismes en cause? Ils sont divers, complexes et relativement mal connus. Des structures nerveuses contrôlant la prise alimentaire ont été identifiées dans l'hypothalamus: centre de la faim dans l'hypothalamus latéral, centre de la satiété dans l'hypothalamus ventromédian. Le centre de la faim, dont la stimulation, chez l'animal, déclenche le comportement moteur de recherche et d'absorption alimentaire, aurait une activité spontanée et permanente. Ce fonctionnement permanent serait inhibé par l'activité intermittente du centre de la satiété.

Le problème se pose donc de savoir quels sont les signaux susceptibles de stimuler le centre de la satiété et d'interrompre ainsi la prise alimentaire. Plusieurs théories, pas forcément contradictoires, ont été proposées. La théorie glucostatique fait intervenir des récepteurs sensibles, non seulement à la glycémie, mais aussi à l'insulinémie, et donc à la possibilité d'utilisation cellulaire du glucose. Après un repas, l'augmentation de la glycémie et de l'insulinémie stimulerait les récepteurs qui, à leur tour, activeraient le centre de la satiété, inhibant le centre de la faim et suspendant ainsi la prise alimentaire. La théorie lipostatique repose sur l'existence hypothétique d'un indicateur de niveau des stocks lipidiques de l'organisme. Cette théorie a été confirmée récemment par la mise en évidence d'une hormone, la *leptine*, libérée lorsque la lipogénèse est déclenchée. La leptine qui possède des récepteurs au niveau des centres de la satiété inhibe la sensation de faim. Enfin, la théorie thermostatique suggère que l'accroissement de la température centrale provoqué par la thermogénèse postprandiale stimulerait également le centre de la satiété. D'autres facteurs interviennent, tels que les facteurs mécaniques, comme la distension gastro-intestinale, et les facteurs psychologiques, modifiant le désir alimentaire. À ce niveau interviennent de plus des signaux de renforcement (positifs ou négatifs: odeurs, goûts, présentation des aliments mais aussi environnement social, économique, etc.).

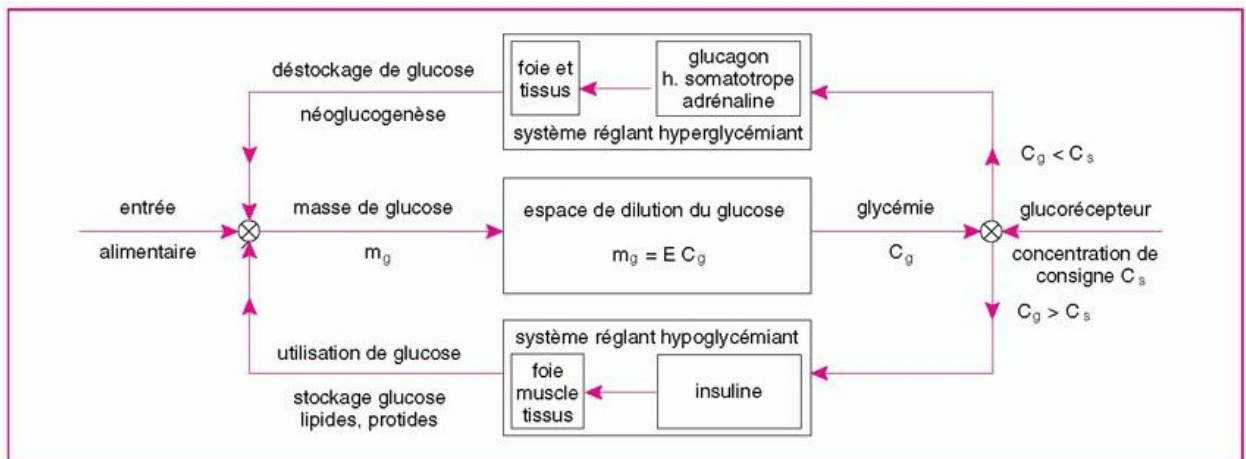


Figure 12.10 Schéma du système de régulation de la glycémie assurant la gestion à court terme (24 h) des stocks d'énergie chimique. m_g : masse totale du glucose de l'organisme; C_g : concentration de glucose dans le sang et le milieu intérieur (glycémie); E : volume total de dilution du glucose dans l'organisme.

Tout ceci tend à prouver qu'il existe bien une adaptation des entrées sur les sorties, mais il existe aussi un réglage des sorties sur les entrées. En effet, en cas d'absorption alimentaire excessive par rapport aux besoins, l'organisme augmente son métabolisme et dissipe, sous forme de chaleur, une partie au moins de l'excédent énergétique (dépense énergétique «de luxe»). Inversement, un déficit alimentaire peut aboutir, après diminution initiale de la masse corporelle biologiquement active, à un niveau métabolique plus faible, avec réapparition d'un bilan énergétique stable.

Ces deux exemples montrent bien que les sorties énergétiques peuvent dépendre des entrées. Quels en sont les mécanismes? Dans le cas d'une alimentation insuffisante, le problème est simple puisque nous avons vu qu'il existe une relation entre la dépense énergétique et la masse biologiquement active. S'il y a excès d'apport alimentaire, le mécanisme est beaucoup moins clair. Des expériences sur les animaux ont montré que la graisse brune, tissu spécialisé dans la transformation de l'énergie chimique en énergie thermique, pourrait jouer ce rôle d'adaptation des sorties thermiques aux entrées chimiques, probablement avec l'intervention de l'adrénaline et de l'hormone somatotrope. Chez l'homme, où la présence de graisse brune n'est pas unanimement reconnue, d'autres structures joueraient un rôle similaire.

L'imperfection des connaissances actuelles sur les mécanismes de gestion à long terme des stocks énergétiques, et donc sur les mécanismes de contrôle de la masse corporelle, explique que l'on ne puisse en présenter un modèle utile. Elle justifie par ailleurs les nombreux travaux en cours sur ce sujet. Les progrès des connaissances en la matière permettront, entre autres, d'expliquer les dérèglements de ces mécanismes conduisant aux états pathologiques de maigreur et d'obésité.

On a pu dire que la vie n'était que de «l'énergie organisée par de l'information». Sans entrer dans une discussion sur son bien fondé, une telle définition a le mérite de souligner qu'il ne peut pas y avoir de vie sans échanges d'énergie et

que, parmi tous les phénomènes vitaux, les échanges d'énergie occupent une place prépondérante. Adaptant à leur sujet les méthodes empruntées à d'autres disciplines, comme la physique ou la chimie, les physiologistes ont su faire de la bioénergétique une discipline très quantitative. C'est ce que nous nous sommes efforcés de montrer dans ce chapitre dont le but était d'une part, de décrire les transformations énergétiques fondamentales communes à toutes les cellules de l'organisme quel que soit le devenir ultérieur de cette énergie, d'autre part d'inventorier les termes du bilan énergétique entrées, sorties, stocks, et enfin d'étudier les modalités d'équilibre de ce bilan.

Dans ce cadre général, la bioénergétique cellulaire apporte des bases de compréhension indispensables. Mais de nombreux mécanismes, en particulier les mécanismes homéostasiques que nous avons décrits, sont, comme dans de nombreux autres domaines de la physiologie, la propriété de l'ensemble cellulaire organisé qui constitue l'être vivant et ne peuvent être appréhendés qu'à ce niveau d'organisation.

Retour au début

Lectures conseillées

Åstrand PO, Rodahl K. Précis de physiologie de l'exercice musculaire. 2e ed. Paris, Masson, 1980:520.

Brafield AE, Lie Wellyn MJ. Animal energetics. Glasgow, Blackie and Son Limited, 1982:168.

Carlson LD, Hsieh ACL. Control of energy exchange. New York, Macmillan Publishing Company, 1973:151.

Cioffi LA, James WPT, Van Itallie TB. The body weight regulatory system, normal and disturbed mechanisms. New York, Raven Press, 1981:380.

Consolazio CF, Johnson RE, Pecora LJ. Physiological measurements of metabolic functions in man. New York, Mc Graw-Hill Book Company, 1963:505.

Dejours P. Principles of comparative respiratory physiology. Elsevier, 1975. Cité ici

Hensel H. Thermoreception and temperature regulation. London, Academic Press, 1981:321.

Houdas Y, Ring EFJ. Human body temperature. Its measurement and regulation. New York, Plenum Press, 1982:238.

Kayser Ch. Physiologie. Volume 1: Fonctions de nutrition. 2e ed. Paris, Masson, 1970:1411.

Lehninger A. Biochimie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1970:834.

Senez JC. Éléments de bioénergétique. Paris, Edisciences, 1973:158.

Questions

NA

1. [A] calculer et donner avec les unités la valeur de l'énergie mécanique mise en jeu pour soulever une masse de 5 kilogrammes du niveau du sol à celui d'une étagère placée à 2 mètres de hauteur (Arrondir la valeur de l'accélération de la pesanteur à 10 m/s^2)

Wmec =

[B] quelle quantité d'énergie chimique peut-on supposer que le muscle a consommé pour réaliser ce travail mécanique?

Wchim =

Afficher la réponse

1A: 100 joules

1B: 400 joules

2. [A] quel est le type de rayonnement mis en jeu dans les échanges thermiques à distance entre les parties découvertes de la peau d'un sujet et les murs d'une pièce d'habitation?

[B] en général, ces échanges par radiation conduisent à une perte d'énergie thermique. Expliquer pour quelle raison.

Afficher la réponse

2A: Infrarouge

2B: La température de la peau est plus élevée que celle des murs.

3. L'expérience prouve que les besoins en azote de l'organisme humain sont couverts avec une quantité de protéines moindre lorsque ces protéines sont d'origine animale que lorsqu'elles sont d'origine végétale. Comment explique-t-on ce phénomène?

Afficher la réponse

3: Composition différente en acides aminés.

4. Un échantillonnage effectué sur une période de 15 jours, selon la méthode des ingesta, a permis d'estimer à 13 000 kJ en moyenne l'apport énergétique quotidien de la ration alimentaire de Monsieur Durand. Pendant la même période, Monsieur Durand a vu sa masse corporelle augmenter de 400 grammes.

[A] en supposant que cette augmentation de masse corporelle soit représentée exclusivement par un accroissement de masse grasse, donner, avec les unités, la dépense énergétique quotidienne moyenne de Monsieur Durand.

[B] sous quelles formes cette déperdition énergétique s'est-elle effectuée?

Afficher la réponse

4A: 12 000 kJ

4B: énergie thermique et mécanique.

5. Contrairement à ce qui se passe pour les lipides et les glucides, la dégradation des protéines, à la bombe calorimétrique, libère une quantité

d'énergie supérieure à celle que la même masse de protides libèrerait au niveau cellulaire. Pourquoi?

Afficher la réponse

5: La dégradation des protides de la bombe calorimétrique se fait jusqu'au stade H_2O , CO_2 , N_2 . Dans les cellules, elle conduit à H_2O , CO_2 et urée qui contient encore de l'énergie chimique.

6. Quels sont les deux mécanismes qui expliquent l'accroissement de la consommation d'oxygène d'un sujet qui doit lutter contre le froid?

Afficher la réponse

6: - frisson

- thermogenèse sans frisson.

7. En 24 heures, Monsieur Martin a consommé 100 g de protides, 100 g de lipides et 450 g de glucides.

[A] cette ration vous paraît-elle conforme aux standards nutritifs recommandés?

Justifiez votre réponse.

[B] en supposant que Monsieur Martin est en état stationnaire, calculez et donnez avec les unités la masse d'oxygène consommée dans le même temps.

Afficher la réponse

7A: Oui.

100 g protides = 1 700 kJ = 13% du total

100 g lipides = 3 800 kJ = 29% du total

450 g glucides = 7 650 kJ = 58% du total

7B: $657,5 \text{ dm}^3 \text{ d'O}_2 = 940 \text{ g d'O}_2$

8. Comment interviennent les variations de la température cutanée dans la lutte contre le chaud et contre le froid.

Afficher la réponse

8: l'augmentation de la température cutanée au chaud augmente la déperdition avec l'ambiance, inversement pour le froid.

9. Pour quelle raison les protides sont-ils des constituants irremplaçables de la ration alimentaire?

Afficher la réponse

9: ils sont la seule source d'azote pour l'organisme.

10. Chez un sujet adulte normal au repos, on mesure une consommation d'oxygène (O_2) de $0,270 \text{ dm}^3$ par minute et un rejet de gaz carbonique (CO_2) de $0,225 \text{ dm}^3$ par minute. Après dix minutes d'exercice musculaire, on mesure chez ce même sujet une O_2 de $1,3 \text{ dm}^3/\text{min}$ et une CO_2 de $1,235 \text{ dm}^3/\text{min}$.

En prenant la valeur de 20 joules par cm^3 pour l'équivalent énergétique de l'oxygène et en supposant un rendement musculaire de 25%, donner avec les unités et trois chiffres significatifs:

[A] le quotient respiratoire de ce sujet

* au repos:

* à l'exercice:

[B] sa dépense énergétique de fond:

[C] sa dépense énergétique totale à l'exercice:

[D] la puissance mécanique développée au cours de cet exercice:

[E] la puissance dissipée sous forme de chaleur:

Afficher la réponse

10A: 0,83 0,95

10B: 90 watts

10C: 433 watts

10D: 85,8 watts

10E: 347 watts

11. Donner deux noms d'unités utilisées en physique

[A] énergie:

[B] puissance:

Quelles sont leurs dimensions

[C] énergie:

[D] puissance:

Afficher la réponse

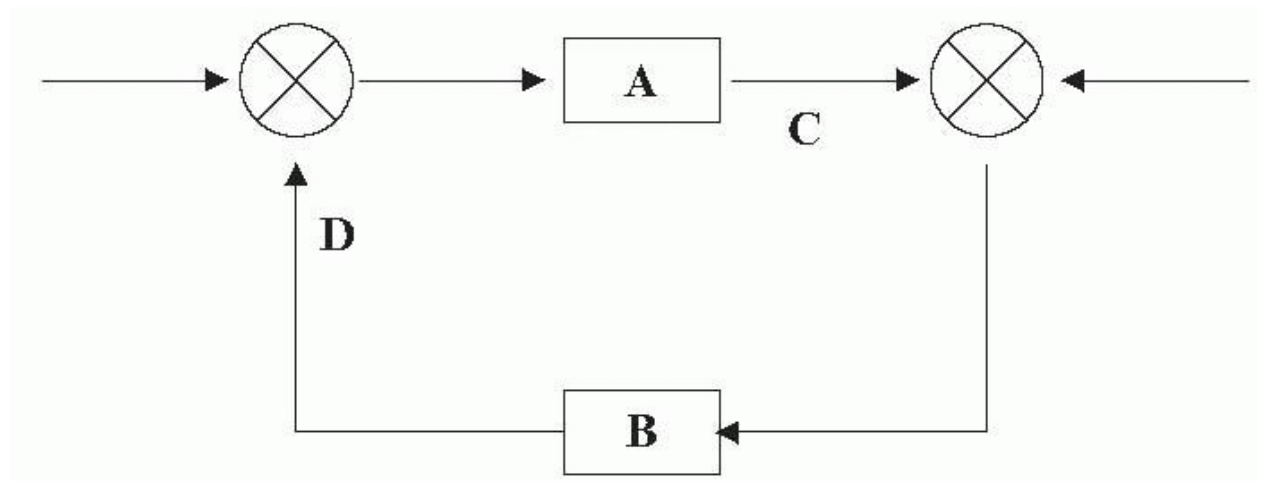
11A: Joule, calorie, kilogrammètre

11B: Watt, calorie/heure, kilogrammètre/min

11C: $ML^2 T^{-2}$

11D: $ML^2 T^{-3}$

12. Ci-dessous est représenté un schéma de régulation.



Comment désigne-t-on les éléments de cette boucle?

[A]:

[B]:

[C]:

[D]:

Afficher la réponse

12A: système réglé

12B: système réglant

12C: grandeur réglée

12D: grandeur réglante

Réponses

NA

1A: 100 joules

1B: 400 joules

2A: Infrarouge

2B: La température de la peau est plus élevée que celle des murs.

3: Composition différente en acides aminés.

4A: 12 000 kJ

4B: énergie thermique et mécanique.

5: La dégradation des protides de la bombe calorimétrique se fait jusqu'au stade H_2O , CO_2 , N_2 . Dans les cellules, elle conduit à H_2O , CO_2 et urée qui contient encore de l'énergie chimique.

6: - frisson

- thermogenèse sans frisson.

7A: Oui.

100 g protides = 1 700 kJ = 13% du total

100 g lipides = 3 800 kJ = 29% du total

450 g glucides = 7 650 kJ = 58% du total

7B: $657,5 \text{ dm}^3 \text{ d'O}_2 = 940 \text{ g d'O}_2$

8: l'augmentation de la température cutanée au chaud augmente la déperdition avec l'ambiance, inversement pour le froid.

9: ils sont la seule source d'azote pour l'organisme.

10A: 0,83 0,95

10B: 90 watts

10C: 433 watts

10D: 85,8 watts

10E: 347 watts

11A: Joule, calorie, kilogrammètre

11B: Watt, calorie/heure, kilogrammètre/min

11C: $\text{ML}^2 \text{ T}^{-2}$

11D: $\text{ML}^2 \text{ T}^{-3}$

12A: système réglé

12B: système réglant

12C: grandeur réglée

12D: grandeur réglante

Chapitre 13 Fonction Musculaire

Jean-René Lacour

Ce chapitre est consacré à la musculature striée squelettique. Les autres tissus contractiles, myocarde et muscles lisses, sont décrits dans d'autres parties de cet ouvrage.

Le tissu musculaire strié est le plus abondant de l'organisme: il représente plus du tiers de la masse corporelle chez un adulte jeune de sexe masculin. Il est le siège d'importantes variations d'intensité du métabolisme, dont la valeur de repos peut être multipliée par cent, lors d'une activité intense. Ramenées à l'échelle de l'organisme, ces variations demeurent considérables: les dépenses métaboliques de repos peuvent être multipliées par quinze lors d'un exercice soutenu pendant une dizaine de minutes. La dépense énergétique quotidienne directement liée à l'activité musculaire est dix fois plus élevée pour un individu très actif, tel un triathlète de niveau international, que pour un sujet réduit au maintien de son autonomie (15 contre 1,5 MJ par jour). De telles variations retentissent sur le niveau de sollicitation de la plupart des structures de l'organisme, ainsi que sur les flux d'entrée, de stockage et d'utilisation des substrats énergétiques.

DONNÉES MORPHOLOGIQUES

Structure générale du muscle

Les muscles sont constitués par un ensemble de *faisceaux musculaires* entourés d'une enveloppe aponévrotique commune, l'*épimysium*. Chaque faisceau musculaire est constitué de plusieurs milliers de fibres musculaires, chacune entourée d'une gaine conjonctive, l'*endomysium*. Des petites cellules, les cellules satellites, sont situées entre la fibre et l'*endomysium*. Le faisceau musculaire est individualisé par une enveloppe commune à toutes ses fibres, le *pérmysium*. Toutes ces enveloppes se rejoignent aux extrémités du muscle pour entrer dans la constitution du tendon. Elles assurent la transmission mécanique des forces exercées par les structures contractiles.

Au sein de chaque faisceau, les fibres musculaires sont regroupées en *unités motrices*, constituées par un motoneurone et par l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve. Le nombre de fibres musculaires constituant une unité est sensiblement proportionnel à la taille du muscle: il va de 10 au niveau de la musculature extrinsèque du globe oculaire, à plusieurs centaines au niveau des muscles de la jambe et même jusqu'à environ 2 000 pour le muscle quadriceps.

Fibre musculaire squelettique (Fig. 13.1)

Dans cette cellule, les éléments qui participent à l'activité métabolique sont particulièrement représentés: mitochondries et inclusions de glycogène ou de graisses. Il existe également des structures qui participent à la transmission de l'excitation et à la contraction. Sa forme générale est cylindrique. Son diamètre transversal est compris entre 30 et 100 μm , suivant la force qu'elle peut développer. Sa longueur est sensiblement celle du muscle, c'est-à-dire presque toujours plusieurs centimètres. Ceci implique l'existence de plusieurs noyaux,

plusieurs centaines au niveau des fibres les plus longues. La fibre musculaire est entourée d'une fine membrane, le *sarcolemme*, qui présente de nombreuses invaginations ramifiées: le *système tubulaire transverse*. Sarcolemme et système tubulaire sont électriquement excitable et transmettent le signal de dépolarisation. À l'intérieur de la fibre, un réseau de vésicules présentant entre elles de multiples anastomoses forment ainsi un réseau, le *réticulum sarcoplasmique*, disposé dans les espaces séparant les myofibrilles. Très dense, il occupe en moyenne environ 10% du volume de la fibre. Chaque myofibrille se trouve donc sur toute sa longueur à proximité d'un élément du réticulum sarcoplasmique. La membrane de ce réticulum n'est pas électriquement excitable; elle présente de nombreux canaux calciques, qui assurent le passage du Ca^{2+} depuis les vésicules jusqu'au cytoplasme; on y trouve également des pompes à calcium MgATP dépendantes, qui en assurent le restockage. Il existe un système de contiguïté entre le système tubulaire et le réticulum par l'intermédiaire de multiples excroissances du réticulum, appelées *pieds*.

Structures contractiles

Ce sont les *myofibrilles*; chaque fibre en contient plusieurs milliers. Leur nombre varie avec la force. Le diamètre transversal des myofibrilles varie de 1 à 2 μm . Au microscope optique, elles présentent une alternance régulière de zones claires (*bandes I* - dérivé de *isotrope*) et de zones sombres (*bandes A* - dérivé de *anisotrope*). Les bandes A et I de toutes les myofibrilles d'une même fibre musculaire se trouvent au même niveau, donnant à la fibre son aspect strié. La bande A présente une zone plus claire dans sa portion médiane, la zone *H*. Au milieu de celle-ci, on trouve une région plus sombre, la *ligne M*. Dans la portion médiane de chaque bande I, se trouve une mince membrane disposée transversalement, appelée *strie Z*. La portion de myofibrille comprise entre deux stries Z est appelée *sarcomère*. Lorsque le muscle est dans sa position d'équilibre, la longueur du sarcomère est d'environ 2,4 μm . L'étude des myofibrilles au microscope électronique, révèle l'existence de deux types de filaments disposés parallèlement, les filaments épais et les filaments fins.

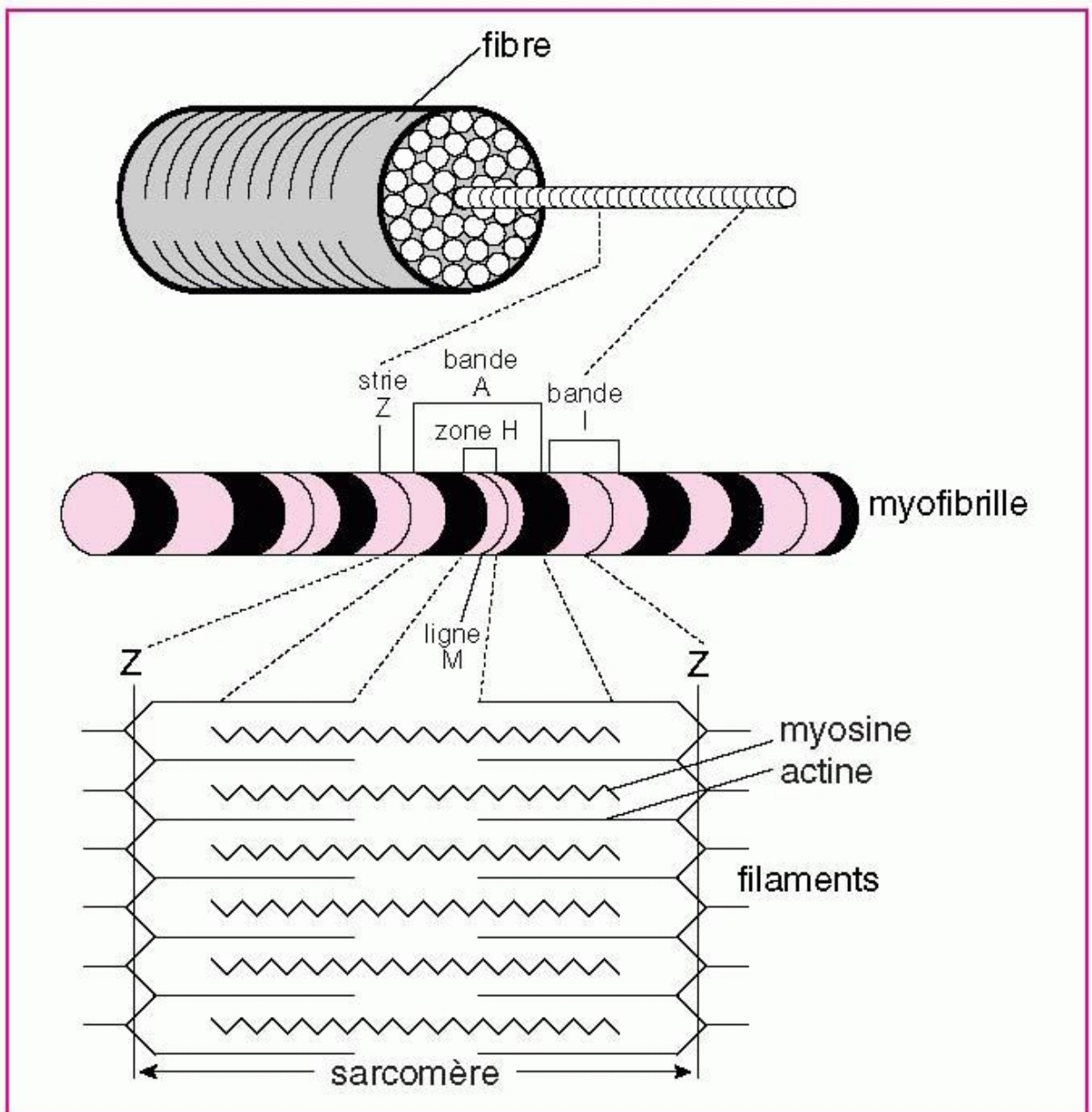


Figure 13.1 Structure de la fibre musculaire squelettique. En haut, une fibre et l'ensemble des myofibrilles qui la constituent. Dans la partie moyenne, une myofibrille et ses différents éléments. On peut constater que les zones claires et sombres des myofibrilles se trouvent toutes au même niveau, ce qui donne à la fibre musculaire son aspect strié. En bas, disposition des filaments.

Les filaments épais sont constitués de molécules de *myosine*. L'organisation spatiale de chacune de ces molécules permet d'y distinguer deux parties: 1) un renflement bifide, ou *tête*, situé en regard des filaments fins. C'est au niveau de la tête, tressées autour d'elle, que se trouvent les chaînes lourdes de myosine; 2) une partie allongée, constituée de méromyosine légère. L'orientation de la portion de la molécule proche de la tête (le cou) est susceptible de varier, permettant d'amener la tête à proximité des filaments fins. L'ensemble constitué par les deux têtes et le cou forme le *pont de liaison*. Pour chaque chaîne de myosine, les filaments de méromyosine légère sont regroupés en deux faisceaux

de plusieurs centaines de molécules. La jonction de ces deux faisceaux se fait au niveau de la ligne M. Leurs orientations sont opposées.

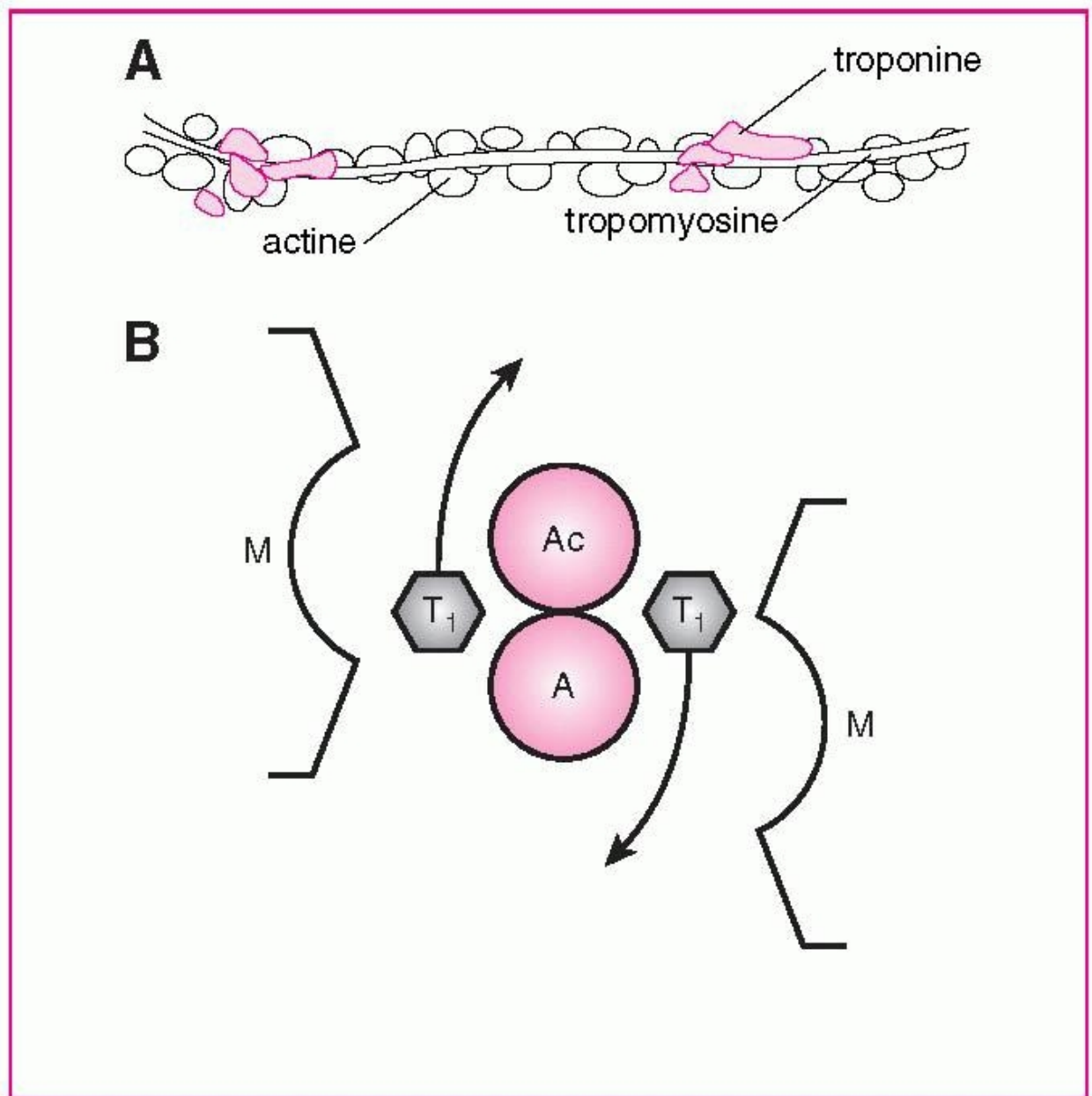


Figure 13.2 A. structure d'un filament fin. On distingue: 1) les molécules d'actine, organisées en un double chapelet enroulé autour d'un axe longitudinal; 2) les filaments de tropomyosine, disposés dans les sillons aménagés par cet enroulement; les molécules de troponine, à l'extrémité des filaments de tropomyosine. B. vue transversale. La tropomyosine en s'intercalant entre actine et myosine empêche les sites actifs de ces molécules de réagir.

Les filaments fins (Fig. 13.2) sont constitués de trois protéines. Parmi elles, l'actine est la plus abondamment représentée. Cette molécule se présente sous la forme d'un ensemble de monomères ovoïdes, organisés en un double chapelet, enroulé en hélice autour d'un axe longitudinal. À l'une de ses extrémités, ce chapelet est accroché à la ligne Z. Son autre extrémité se trouve dans la région médiane, et marque la limite entre bande A et zone H. Une autre

de ces protéines est la *tropomyosine*, présente sous la forme de filaments fins, qui s'enroulent dans les sillons de l'hélice d'actine. La troisième protéine, ou *troponine*, se retrouve sous la forme de globules disposés aux extrémités des filaments de tropomyosine.

On peut constater dans l'enchaînement des sarcomères que l'alternance des bandes I et des bandes A est liée à la disposition des filaments fins et épais. Les bandes I ne contiennent que des filaments fins et les bandes A les deux types de filaments; les zones H ne contiennent que des filaments épais.

Cytosquelette

C'est l'ensemble des structures protéiques qui assurent la cohésion mécanique des myofibrilles et de la fibre. Longitudinalement, elles consolident les filaments d'actine, et les lient à la strie Z. De même, les filaments de myosine sont liés à la strie Z et à la zone M. Ces structures participent à l'élasticité du muscle. Transversalement, la strie Z relie les filaments d'actine; la zone M relie les filaments de myosine. Le cytosquelette solidarise également au niveau des stries Z les myofibrilles contiguës, assurant ainsi l'alignement transversal des sarcomères et la liaison de l'ensemble des stries Z avec la membrane plasmique. Cette liaison transmet au tendon les effets mécaniques des déplacements des sarcomères.

L'unité fonctionnelle du muscle squelettique est l'unité motrice, constituée par un motoneurone et l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve. Quatre formations participent à la fonction mécanique de la fibre musculaire: 1) les structures contractiles, constituées de filaments, les uns épais, d'autres fins, orientés parallèlement à l'axe de la fibre; 2) les structures métaboliques, situées dans le sarcoplasme et les mitochondries; 3) le système de transmission de la stimulation nerveuse, constitué par le système tubulaire transverse et le réticulum sarcoplasmique; 4) le système de transmission des forces, constitué par les gaines conjonctives qui entourent les fibres et les faisceaux de fibres.

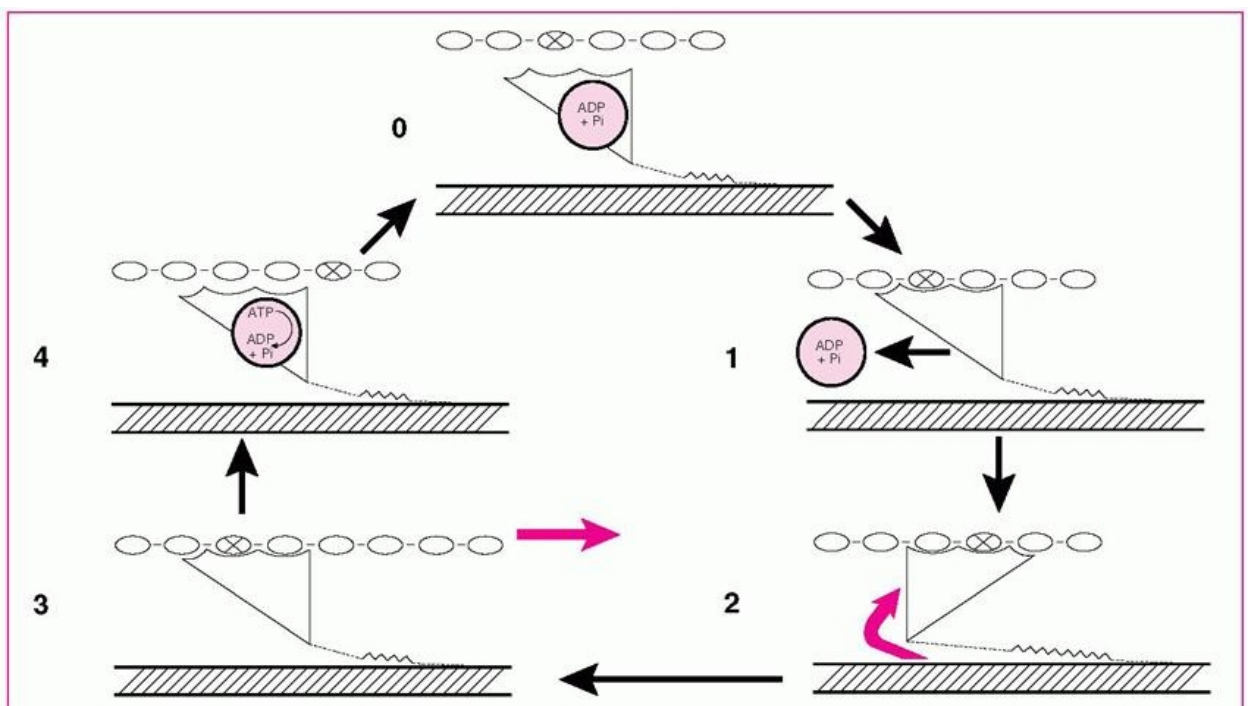


Figure 13.3 Représentation schématique des interactions entre les têtes de myosine et les filaments d'actine, qui déterminent le raccourcissement des sarcomères. Le monomère est signalé par une croix.

[Retour au début](#)

INTERACTION ENTRE LES FILAMENTS

Cycle des ponts de liaison

On sait, depuis les travaux de Huxley, réalisés dans les années 50, que le raccourcissement des sarcomères est dû au glissement des filaments fins le long des filaments épais. Les observations réalisées au microscope optique montrent que pendant la contraction, la longueur des bandes A reste constante, tandis que celle des bandes I et des zones H diminue, proportionnellement au raccourcissement du sarcomère. Les études au microscope électronique confirment que la longueur des filaments ne varie pas.

C'est le contact entre les ponts de liaison et les filaments d'actine qui assure ce glissement des filaments. L'opération se déroule en plusieurs temps (Fig. 13.3).

Au temps 0, les têtes de myosine contiennent dans un logement, la poche, ADP et P_i provenant de l'hydrolyse d'un ATP. Elles présentent une grande affinité pour l'actine, mais les sites actifs de celle-ci sont masqués par la tropomyosine.

En présence de Ca^{2+} , les sites actifs de l'actine se découvrent. Les têtes de myosine se fixent immédiatement sur l'actine (1), formant un complexe, l'actomyosine. La poche s'ouvre.

L'évacuation des molécules d'ADP et de P_i s'accompagne d'un changement de l'angle que forme la tête avec les filaments de méromyosine légère, avec mise en tension des structures élastiques situées à leur niveau (2), puis sous l'action de cette tension, glissement des filaments d'actine (3). Cela conduit au rapprochement des filaments d'actine situés de part et d'autre de la zone H. En l'absence d'ATP, le complexe d'actomyosine reste stable; cette situation est rencontrée dans la rigidité cadavérique.

En présence d'ATP, une de ces molécules vient se loger dans la poche, ce qui rompt la liaison avec l'actine. La tête revient à sa position initiale, l'ATP est hydrolysé (4). Si les sites de l'actine sont masqués, on revient à la situation 0; s'ils sont découverts, le pont de liaison revient se fixer sur le filament d'actine, une dizaine de nm en avant de la situation précédente.

En fait, ce phénomène se déroule simultanément en de multiples sites, décalés les uns par rapport aux autres, déterminant, un glissement progressif des filaments d'actine en cas de stimulation continue. Lorsque le raccourcissement se poursuit, ces filaments entrent en contact et, éventuellement, se chevauchent au niveau de la zone médiane. Vu l'orientation spatiale en sens opposés des deux groupes de filaments d'actine, cela détermine alors une diminution importante de la force développée par le muscle. Lors d'une contraction isométrique, chaque tête de myosine se fixe, se détache, puis se

refixe sur le même site du filament d'actine, qui est alors animé d'un mouvement de va-et-vient.

Types de fibres musculaires

Les réactions sont d'autant plus rapides que l'activité ATPasique des têtes de myosine est plus intense. Cette intensité dépend de la structure des chaînes lourdes de myosine. Il existe plusieurs isoformes de ces chaînes lourdes, chacune étant caractérisée par l'intensité de son activité ATPasique. Suivant la proportion d'isoformes à activité ATPasique intense, les fibres musculaires appartiendront à une catégorie de fibres à contraction lente (type I), ou rapide (types II). Toutes les fibres d'une unité motrice sont de même type. Dans l'espèce humaine, les muscles sont constitués par un mélange d'unités motrices à fibres lentes et rapides, la proportion variant d'un muscle à l'autre et, pour chaque muscle, d'un individu à l'autre.

L'évaluation de la proportion des différents types de fibres au niveau d'un muscle, pratiquée fibre par fibre par la mesure de l'activité ATPasique au niveau d'un échantillon prélevé par biopsie, laisse apparaître une très grande variabilité interindividuelle. Par exemple, chez un athlète pratiquant le sprint court (60, 100 m), le pourcentage de fibres du type II peut être de l'ordre de 85 %. Cette proportion est rarement supérieure à 15% chez les marathoniens. De plus, des prélèvements pratiqués au niveau du même muscle chez un même individu, mais à des périodes différentes, peuvent fournir des résultats différents, si l'activité a changé. Chez la plupart des individus peu actifs, on retrouve une proportion de fibres de type II supérieure à 60%, qui n'est retrouvée que parmi une minorité d'individus très actifs. L'immobilisation, pour cause de blessure, d'un individu spécialisé dans les activités d'endurance, détermine généralement une augmentation de la proportion de fibres de type II. En revanche, comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, il est très difficile de mettre en évidence une augmentation de la proportion des fibres de type II dans le cas d'un entraînement au sprint.

Le pourcentage d'un type donné de fibres dans un muscle est déterminé par plusieurs facteurs: 1) *Le patrimoine génétique*, qui se manifeste par la prédominance, chez des individus fournissant des activités similaires, de telle ou telle isoforme des chaînes lourdes de myosine. Ces isoformes dérivent d'une famille multigénique. C'est le même gène qui produit la chaîne lourde de myosine présente dans les fibres à contraction lente (type I) et dans le myocarde; son activité ATPasique est faible. Deux autres gènes produisent les chaînes lourdes de type II, dont l'activité ATPasique est élevée: IIa et IIx. L'activité ATPasique de cette dernière est la plus intense; cette appellation remplace chez l'humain celle de IIb, antérieurement utilisée. Les deux isoformes IIb et IIx, dont les activités ATPasiques sont intenses, coexistent chez le rat; leurs vitesses de migration électrophorétique sont différentes. En fait, bon nombre de fibres, classées dans la catégorie des fibres I, IIa ou IIx en fonction de leur activité ATPasique, sont des formes hybrides qui contiennent dans des proportions variables les différentes isoformes de types I et II. 2) *Les conditions habituelles d'activation des muscles* influencent cette expression génique et favorisent la prédominance de telle ou telle isoforme de chaîne lourde. Il est

actuellement admis que la plupart des activités motrices favorisent l'expression des isoformes de type I, au détriment de celle de type II. Rares sont les expérimentations qui ont pu mettre en évidence une augmentation de la proportion de fibres II sous l'influence de l'entraînement. Les activités très intenses, de type sprint ou haltérophilie, auraient tout au plus pour conséquence de maintenir la proportion initiale, génétiquement déterminée, d'isoformes de type II. 3) *L'innervation*: les fibres innervées par les motoneurones de plus gros calibre sont de type II. Ces motoneurones sont eux-mêmes recrutés lorsque le niveau d'activation de la moelle épinière atteint les niveaux les plus élevés, c'est-à-dire à l'occasion des mouvements qui mettent en jeu le plus de force ou de vitesse. En revanche, les fibres innervées par les motoneurones de petit calibre, dont l'activation est fréquente mais peu intense, sont de type I. En fait, il existe une graduation dans le calibre des motoneurones. C'est au niveau des fibres musculaires innervées par les motoneurones de calibre intermédiaire, que les autres facteurs agissent le plus nettement.

La rapidité de relâchement du muscle, liée à la recaptation du Ca^{2+} , obéit aux mêmes facteurs de contrôle que l'expression des isoformes des chaînes lourdes de myosine.

Enfin, les conditions habituelles d'activité influencent également, grâce à l'intervention de stimulus communs, l'expression génique des enzymes qui contrôlent le métabolisme. Schématiquement, un potentiel oxydatif élevé coïncide avec l'isoforme I; parmi les facteurs les plus souvent invoqués, on cite la baisse de la concentration cytoplasmique en ATP, l'augmentation de la concentration en Ca^{2+} et l'hypoxie cellulaire. Ces facteurs interviendraient simultanément pour favoriser l'expression des gènes de l'isoforme I et des enzymes du métabolisme oxydatif, et pour réprimer celle des isoformes de type II et des enzymes de la glycolyse anaérobie. Un potentiel glycolytique élevé coïncide avec l'isoforme IIx. On ne connaît pas les facteurs qui favorisent l'expression génique des enzymes contrôlant la glycolyse anaérobie. Ce serait la stimulation mécanique des noyaux de la fibre musculaire, sous l'influence des tensions subies par la membrane, qui favoriserait l'expression des isoformes de type II. Enfin, la coexistence de potentiels aérobie et glycolytique modérément élevés coïncide avec l'isoforme IIa.

Retour au début

COUPLAGE EXCITATION-CONTRACTION

La liaison entre les têtes de myosine et l'actine ne doit intervenir que lorsque le muscle est stimulé. Le contrôle de ce phénomène est assuré par les molécules de tropomyosine qui, suivant leur position, masquent ou découvrent les sites actifs de la chaîne d'actine. Les changements de position de la tropomyosine sont eux-mêmes contrôlés par les changements de configuration des molécules de troponine situées à leurs extrémités qui surviennent en présence de Ca^{2+} . Sur une partie de ses sites de liaison avec la troponine, le Ca^{2+} se trouve en compétition avec le Mg^{2+} . Globalement, ce sont les variations de concentration en Ca^{2+} du cytoplasme musculaire, qui déclenchent la contraction. Ce rôle fondamental du Ca^{2+} a été clairement mis en évidence au niveau des fibres

pelées. Dans ces préparations, l'intensité de l'activité ATPasique de la myosine est directement liée aux variations du logarithme de la concentration en Ca^{2+} . Au niveau d'une fibre musculaire intacte, les variations de la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} , déterminées par la stimulation, ne sont pas liées à des échanges avec le milieu extérieur. La fibre peut se contracter dans des milieux totalement dépourvus de calcium. En revanche, les techniques de coloration spécifique ont mis en évidence la présence de cet ion à des concentrations très élevées (10 mmol/l), dans le réticulum sarcoplasmique. Il s'y trouve lié de façon assez lâche aux terminaisons anioniques d'une protéine, la *calsequestrine*. Le Ca^{2+} diffuse dans le cytoplasme quand les canaux calciques de la paroi du réticulum sont ouverts.

C'est la dépolarisation du sarcolemme et du système tubulaire (atteint en 1 à 2 ms) qui déclenche la libération de Ca^{2+} . La progression de l'onde de dépolarisation est la manifestation du processus classique d'augmentation transitoire et autopropagée, de la perméabilité membranaire au Na^+ . La disparition de cette perméabilité est accélérée par l'augmentation de la perméabilité membranaire au K^+ et au Cl^- . La membrane de la fibre musculaire est très perméable au Cl^- ce qui permet, au cours d'activités intenses ou prolongées, à la repolarisation du muscle de se produire, en dépit de l'accumulation extracellulaire du K^+ . L'onde de dépolarisation se propage dans les profondeurs de la fibre grâce au système tubulaire: des microstimulations appliquées à la surface de la fibre au niveau des aboutissements de ce système déterminent des contractions localisées à la région stimulée.

La transmission d'information du système tubulaire au réticulum sarcoplasmique fait intervenir un mécanisme spécifique. Celui-ci met en jeu des canaux voltage-dépendants, particulièrement nombreux au niveau de la membrane tubulaire, bloqués par la dihydropyridine, d'où leur nom de canaux DHP. Chaque canal DHP est en contiguïté avec un canal calcique du réticulum sarcoplasmique, sensible à la ryanodine. L'ensemble formé par un segment du tubule comportant deux canaux DHP, situés de façon symétrique par rapport à son axe, et les canaux ryanodine à leur contact, forme la *triade*. Les canaux DHP se déforment lors du passage du potentiel d'action; cette déformation libère l'ouverture des canaux ryanodine; le Ca^{2+} peut alors s'écouler dans le cytoplasme, en suivant le gradient de concentration. Dès que le Ca^{2+} diffuse dans le cytoplasme, il est recapté par des pompes à calcium MgATP -dépendantes, très nombreuses au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique.

Le très grand développement de la surface du réticulum sarcoplasmique, assurant la contiguïté avec toutes les structures contractiles, et la très grande densité à son niveau de canaux calciques et de pompes à calcium, expliquent le caractère quasi-instantané des phénomènes de contraction et de relâchement.

Le raccourcissement de la fibre musculaire est dû au raccourcissement de chacun de ses sarcomètres. Celui-ci résulte du glissement des filaments fins d'actine le long des filaments épais de myosine, lorsque des ponts de liaison se

forment entre les sites actifs de ces deux structures. La formation de ces ponts de liaison est associée à l'hydrolyse de molécules d'ATP. Cette hydrolyse se produit lorsque le réticulum sarcoplasmique libère du Ca^{2+} dans le sarcoplasme, sous l'influence d'une stimulation nerveuse.

Retour au début

ASPECTS MÉCANIQUES DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Lorsque l'activation du muscle conduit à son raccourcissement, la contraction est dite *concentrique*; lorsque cette activation n'intervient que pour freiner l'allongement du muscle, cette contraction est dite *excentrique*; lorsqu'elle ne s'accompagne d'aucun changement de longueur, elle est dite *isométrique*.

Secousse musculaire simple, répétition des stimulations

La stimulation électrique d'une fibre musculaire dont la longueur est fixée mécaniquement détermine, par sa contraction, une augmentation de la tension caractérisée par son niveau maximal, sa rapidité d'installation, et le temps nécessaire à son relâchement. Lorsque plusieurs stimulations sont appliquées, suffisamment rapprochées pour que chacune intervienne avant que le muscle ait pu se relâcher complètement, la tension augmente progressivement, jusqu'à atteindre un niveau maximal. On admet que cette augmentation de la force de contraction est liée à l'augmentation de la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} (Fig. 13.4). La tension maximale est atteinte d'autant plus rapidement que la fréquence de stimulation est plus élevée. À partir d'une certaine fréquence, les secousses sont fusionnées; la tension maximale se maintient en plateau: il s'agit de la *contraction tétonique*. La fréquence nécessaire pour atteindre cette fusion varie d'un muscle à l'autre, de 40 Hz à plus de 100 Hz, suivant que les fibres sont de type I ou II.

Dans les conditions normales de fonctionnement du muscle entier, la secousse musculaire simple ne se manifeste que pendant l'activité tonique. Ces secousses interviennent alors à très basse fréquence; les systèmes élastiques du muscle amortissent les secousses et déterminent le maintien d'une tension, faible et constante. Lors d'autres types d'activité, les fréquences de stimulation déterminent des contractions partiellement fusionnées. Même lors d'exercices très intenses, la fréquence maximale d'émission d'influx par le motoneurone est inférieure à la fréquence de fusion du muscle. Là encore, le caractère stable de la tension traduit l'intervention des systèmes élastiques.

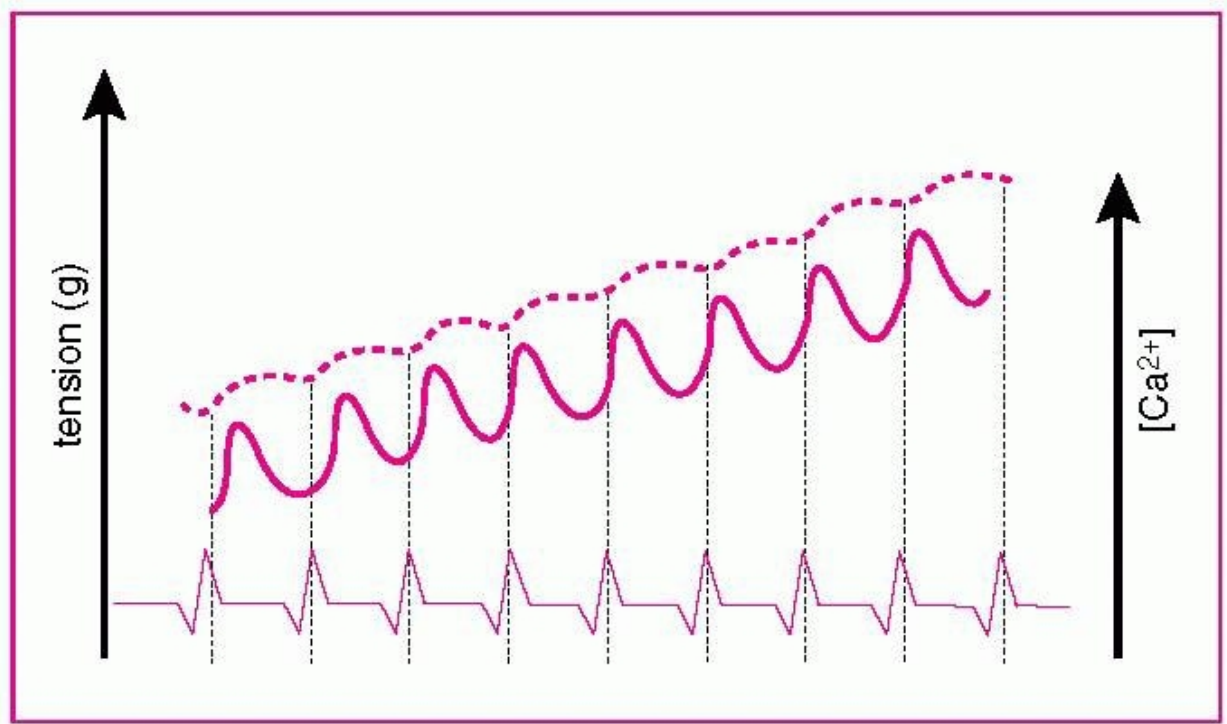


Figure 13.4 Évolution de la force (- - -) et de la concentration cellulaire de Ca^{2+} (—) au cours de la stimulation répétitive, repérée par le tracé inférieur, d'une fibre musculaire.

Relation tension-longueur

Au niveau de la fibre musculaire isolée, la tension développée en réponse à une stimulation donnée est fonction de la longueur initiale des sarcomères. Après section de ses tendons, un muscle adopte sa longueur d'équilibre, inférieure d'environ 15% à la longueur maximale que peut lui imposer le jeu articulaire normal. C'est pour cette longueur d'équilibre ($2,4 \mu\text{m}$) et pour les longueurs voisines - dans une marge de 10% - que la force est la plus élevée. Lorsque la fibre est étirée, la force qu'elle peut développer diminue progressivement jusqu'à devenir nulle. La force diminue également lorsque le muscle se raccourcit. Ces phénomènes sont liés au nombre d'interactions entre sites actifs, comme l'illustre la figure 13.5. Lorsque celui-ci est maximum, la force est maximale. L'étirement réduit les possibilités de contact entre actine et myosine; les ponts de liaison ne peuvent plus se former lorsque les filaments d'actine ne sont plus au contact des filaments de myosine (à 150% de la longueur d'équilibre). Le raccourcissement de la fibre inférieur à 90% de sa longueur d'équilibre fait intervenir un nombre de plus en plus grand de sites actifs qui ont tendance à se repousser, compte tenu de leur orientation. Les possibilités de produire une force sont nulles lorsque les lignes Z ont rejoint l'extrémité des filaments de myosine. La longueur de la myofibrille correspond alors à 70% de sa longueur d'équilibre.

Au niveau du muscle entier, l'action des éléments élastiques situés dans les enveloppes aponévrotiques, les tendons et le cytosquelette modifie le phénomène. À partir d'un seuil correspondant à une longueur inférieure d'environ 10% à la longueur d'équilibre des sarcomères, l'étirement passif du

muscle fait apparaître une tension qui augmente rapidement. La tension totale que celui-ci développe en réponse à sa stimulation, est la somme de cette tension passive et de celle activement développée par les sarcomères (Fig. 13.6). Le *cycle étirement-détente* est utilisé de façon habituelle et dans des conditions fonctionnelles normales. Avant un mouvement, le groupe musculaire destiné à fournir l'énergie mécanique se laisse étirer, soit par la contraction des groupes musculaires antagonistes, soit par le poids ou la force d'inertie des segments qu'il va mobiliser. Au cours de cette phase d'étirement, le muscle est activé, produisant ainsi une contraction excentrique qui augmente la tension de ses systèmes élastiques. Quand le mouvement succède rapidement à cette phase de préparation, l'énergie élastique qui avait été stockée, est efficacement utilisée. Ce mécanisme peut également intervenir lors d'activités cycliques par exemple pendant la course; la phase initiale de contact avec le sol correspond à la contraction excentrique des muscles extenseurs, dont l'étirement est assuré par l'énergie cinétique du coureur. La réutilisation, pendant la phase d'impulsion, de l'énergie élastique ainsi stockée réduit notablement le coût énergétique de la course.

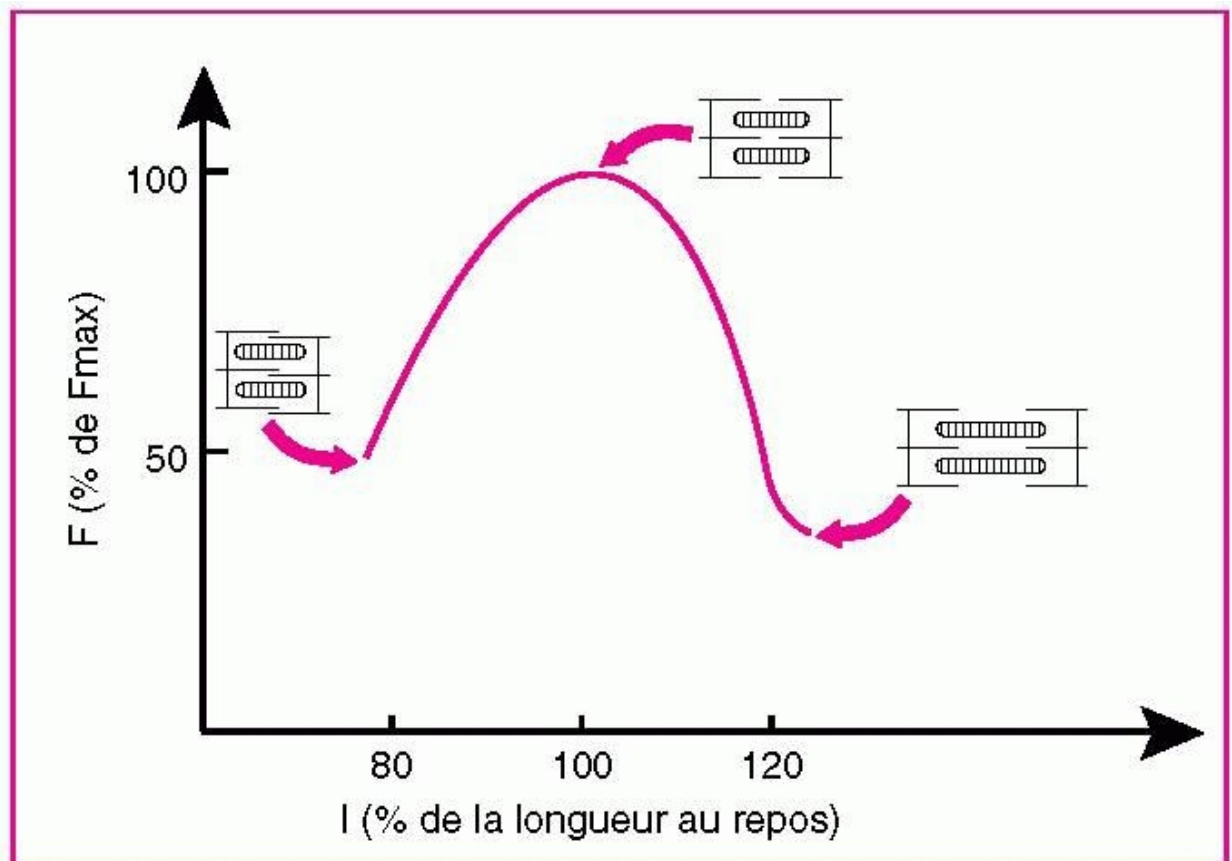


Figure 13.5 Influence de l'étirement du sarcomère sur la force de contraction du muscle. Cette évolution de la force est en relation avec le nombre de ponts de liaison qui peuvent se former.

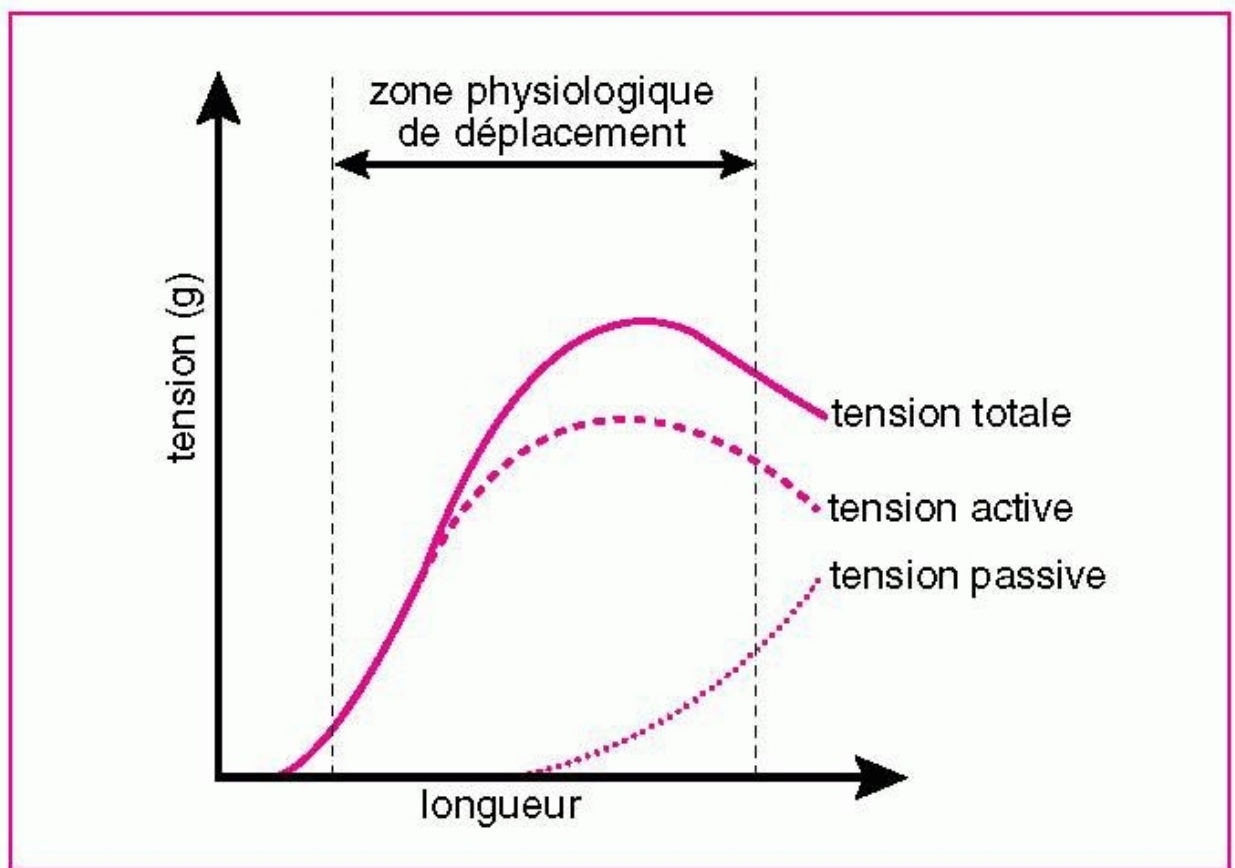


Figure 13.6 Relation tension-longueur au niveau du muscle entier. On retrouve pour la «tension active», la relation illustrée par lafigure 13.5 . La tension totale développée par le muscle est la somme de la tension active développée par les sarcomères et de la tension qui résulte de l'étirement des systèmes élastiques.

Force et vitesse maximales

La force maximale isométrique que peut développer un muscle est directement fonction de sa surface de section, c'est-à-dire du nombre de sarcomères disposés en parallèle. On utilise donc le concept de *force maximale spécifique* (en moyenne, 22 N/cm²). En fait, pour une surface de section donnée, cette force maximale spécifique est d'autant plus grande que la proportion de fibres de type II est plus élevée. Elle est, d'autre part, plus élevée d'environ 15% chez l'homme (Fig. 13.7). Malgré la diminution progressive de la force maximale, qui devient manifeste à partir de 50 ans, la force maximale spécifique est maintenue environ jusqu'à 80 ans. À partir de cet âge, la diminution de la force maximale spécifique s'ajoute à la diminution de la masse musculaire, qui avait débuté antérieurement. La vitesse maximale de raccourcissement est fonction de la longueur du muscle (nombre de sarcomères en série). La proportion de fibres de type II intervient également, celles-ci se raccourcissant 2,5 fois plus rapidement que les fibres de type I. En fait, lors de la mobilisation des articulations, cette marge de variation est limitée par la vitesse de relâchement des groupes musculaires antagonistes. Pour le quadriceps humain, la vitesse de raccourcissement maximale est de l'ordre de 32 cm/s, qui correspond à une vitesse de rotation du genou de 16 radians/s. La marge de variation de part et

d'autre de cette valeur moyenne, en fonction de la proportion de fibres rapides, est d'environ 25%.

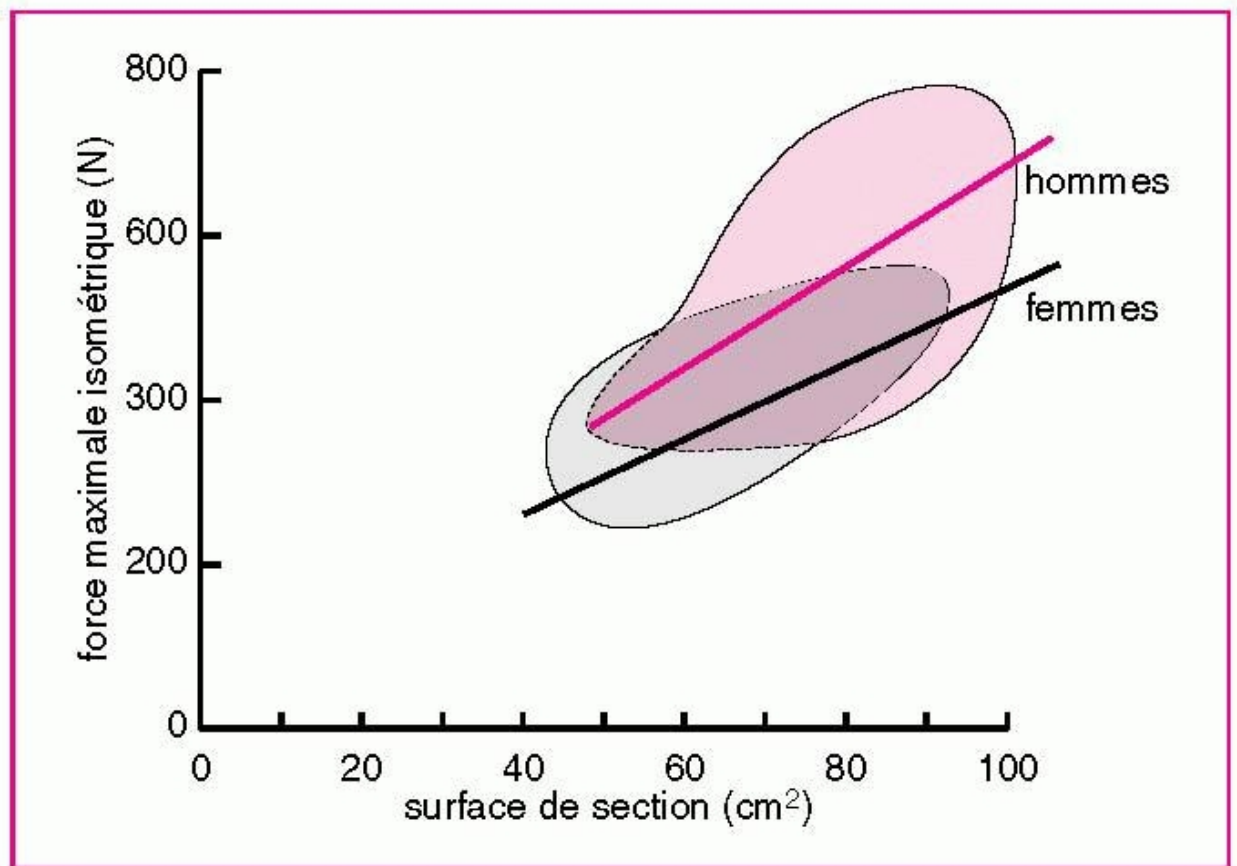


Figure 13.7 Relation entre la force maximale isométrique et la surface de section transversale des muscles extenseurs du genou, chez les femmes et les hommes. La différence entre la pente moyenne de la relation, environ 8 N/cm^2 , et la valeur de 22 N/cm^2 citée dans le texte, indique le rapport de longueur des bras du levier qui intervient dans ce cas au niveau du genou (le point d'application de la force au niveau de la jambe était situé au niveau de la cheville).

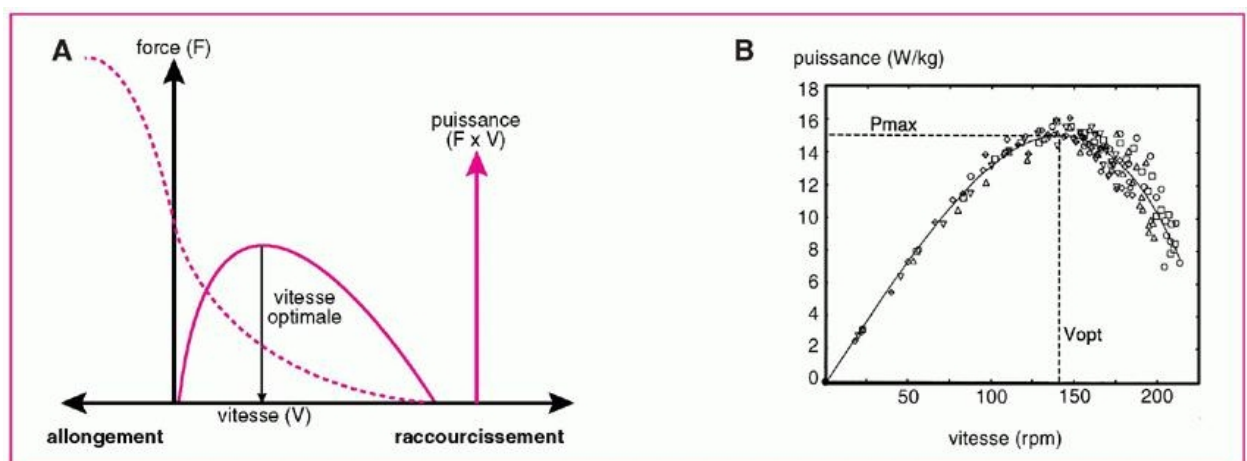
Relation force-vitesse

Chaque fibre développe une force d'autant plus faible qu'elle se raccourcit plus rapidement. Ce phénomène est lié à la diminution du nombre des liaisons formées à chaque instant: celui-ci est d'autant plus faible que les filaments glissent rapidement les uns par rapport aux autres. Lorsqu'un muscle activé est soumis à un étirement, les forces nécessaires pour l'allonger sont supérieures à celles qu'il développe en se raccourcissant: La tension nécessaire pour rompre les ponts est très grande. Pour une vitesse de déplacement donnée, la tension développée est donc plus élevée lorsque la contraction est excentrique que lorsqu'elle est concentrique. Cependant, pour une tension supérieure à 150% de sa force maximale, le muscle se laisse étirer passivement. La figure 13.8A donne l'évolution de la force en fonction de la vitesse, pour une activation maximale. La puissance développée étant égale au produit de la force par la vitesse de déplacement, on peut, dans le cas de la contraction concentrique, superposer une courbe puissance-vitesse à la courbe force-vitesse. C'est dans une zone

située entre 30% et 50% de la force et de la vitesse maximale, que le produit de ces facteurs est le plus élevé: le muscle fournit alors sa puissance maximale. La vitesse de contraction permettant de fournir cette puissance maximale est appelée *vitesse optimale*; elle est d'autant plus élevée que le muscle contient une proportion élevée de fibres de type II. Par exemple, chez le sujet jeune, lors d'un mouvement complexe tel que le pédalage sur bicyclette, les limites de la vitesse maximale se situent entre 160 et 250 rpm (correspondant respectivement à 20% et 80% de fibres II); les vitesses optimales correspondantes sont 105 et 160 rpm (Fig. 13.8B). La puissance maximale que peut développer un groupe musculaire est fonction de son volume (surface de section $\times$ longueur): environ 500 watts par kilogramme de muscle.

Graduation de la force

Deux mécanismes interviennent conjointement pour assurer la graduation de la force développée par un groupe musculaire: 1) Le recrutement progressif des fibres, en fonction de l'excitabilité des motoneurones qui les innervent. Le principal facteur d'excitabilité est la taille. Plus un motoneurone est petit, plus sa résistance électrique est élevée et plus, pour un courant d'intensité donné, le potentiel développé est élevé ($V = RI$). Le seuil d'excitabilité est donc atteint plus facilement sur les motoneurones de petit calibre qui entrent en activité pour les plus faibles niveaux d'excitation. Ils se distribuent aux fibres de type I. 2) L'intensité de la stimulation de chaque fibre musculaire, c'est-à-dire la fréquence des influx qu'elle reçoit. Cette fréquence dépend du niveau d'excitation centrale et des afférences excitatrices et inhibitrices d'origine périphérique. La marge de variation de la fréquence des influx au niveau des motoneurones (entre 8 et 25 Hz le plus souvent), est beaucoup plus réduite que celle du nombre de motoneurones recrutés; son rôle dans la graduation de la force est donc secondaire.



Figures 13.8 A. influence de la vitesse de raccourcissement musculaire sur la force maximale développée au cours d'un mouvement simple. La puissance fournie ne peut être calculée que lors de la contraction concentrique; B. relation puissance vitesse mesurée au cours du mouvement de pédalage, qui met en jeu des groupes musculaires agonistes et antagonistes dans un enchaînement complexe. La relation présente la même allure que lors d'un mouvement simple.

Entraînement de la force

Les modalités d'entraînement de la force varient en fonction du niveau initial de l'individu et des buts recherchés. Le travail utilisé est surtout dynamique, concentrique avec une faible proportion d'excentrique. Dans des conditions empiriques de travail de musculation, l'unité de compte est la *répétition maximale* (RM), c'est-à-dire le nombre maximal de répétitions qui peut être fourni. Une répétition maximale (1 RM) peut être fournie contre une résistance légèrement inférieure à la force maximale isométrique, 4 à 5 RM contre 90% de cette force et 10 RM contre 75% de cette force.

On admet que le travail de musculation ne détermine une augmentation de la masse musculaire que si la résistance opposée dépasse 60% de la force maximale isométrique (18 RM). Les programmes d'entraînement de la force comportent généralement trois à quatre séances par semaine, comportant chacune 5 à 7 séries de 4 à 6 répétitions des exercices de musculation. Les débutants ne peuvent atteindre que progressivement ces nombres de séries et de répétitions; les charges représentent 60 à 80% de la force maximale isométrique du groupe musculaire concerné.

Le protocole qui vient d'être décrit peut déterminer chez un individu initialement non entraîné, une augmentation de la force maximale isométrique de l'ordre de 25% en trois mois. Cette augmentation se manifeste pour toutes les vitesses de mouvement. Des progrès ultérieurs pourront être obtenus par prolongation de cet entraînement, associée, après quelques années, à une modification des caractéristiques du travail. Celui-ci comportera des répétitions moins nombreuses, contre des résistances plus élevées (80 à 100% de la force maximale isométrique), ainsi que des contractions excentriques, qui permettent d'imposer au muscle des tensions supérieures à celles que détermine la force maximale isométrique. En revanche, les individus qui désirent privilégier le gain en masse musculaire multiplient les répétitions d'exercices contre des charges comprises entre 60 et 80% de la force maximale isométrique.

En début d'entraînement, l'augmentation de la force maximale est sensible dès la fin de la première semaine d'entraînement, et continue ensuite régulièrement. Elle résulte de l'intervention de deux facteurs (Fig. 13.9):

- l'augmentation de la surface de section musculaire (0,20 à 0,25% par jour, après un délai d'une dizaine de jours), liée avant tout à l'épaississement des fibres (par augmentation du nombre des myofibrilles) et, pour une très faible proportion, à la prolifération du tissu conjonctif. Le diamètre de tous les types de fibres est augmenté. Les myofibrilles nouvellement synthétisées se placent à la périphérie de celles qui étaient initialement présentes. Le réticulum sarcoplasmique ne semble pas être sensible à l'entraînement; au contraire, son volume relatif dans le muscle diminue, ce qui expliquerait la diminution des vitesses de contraction et de relâchement des fibres musculaires hypertrophiées. Les protocoles qui comportent une proportion élevée de contractions contre des charges élevées, privilégient légèrement l'augmentation de surface des fibres II;

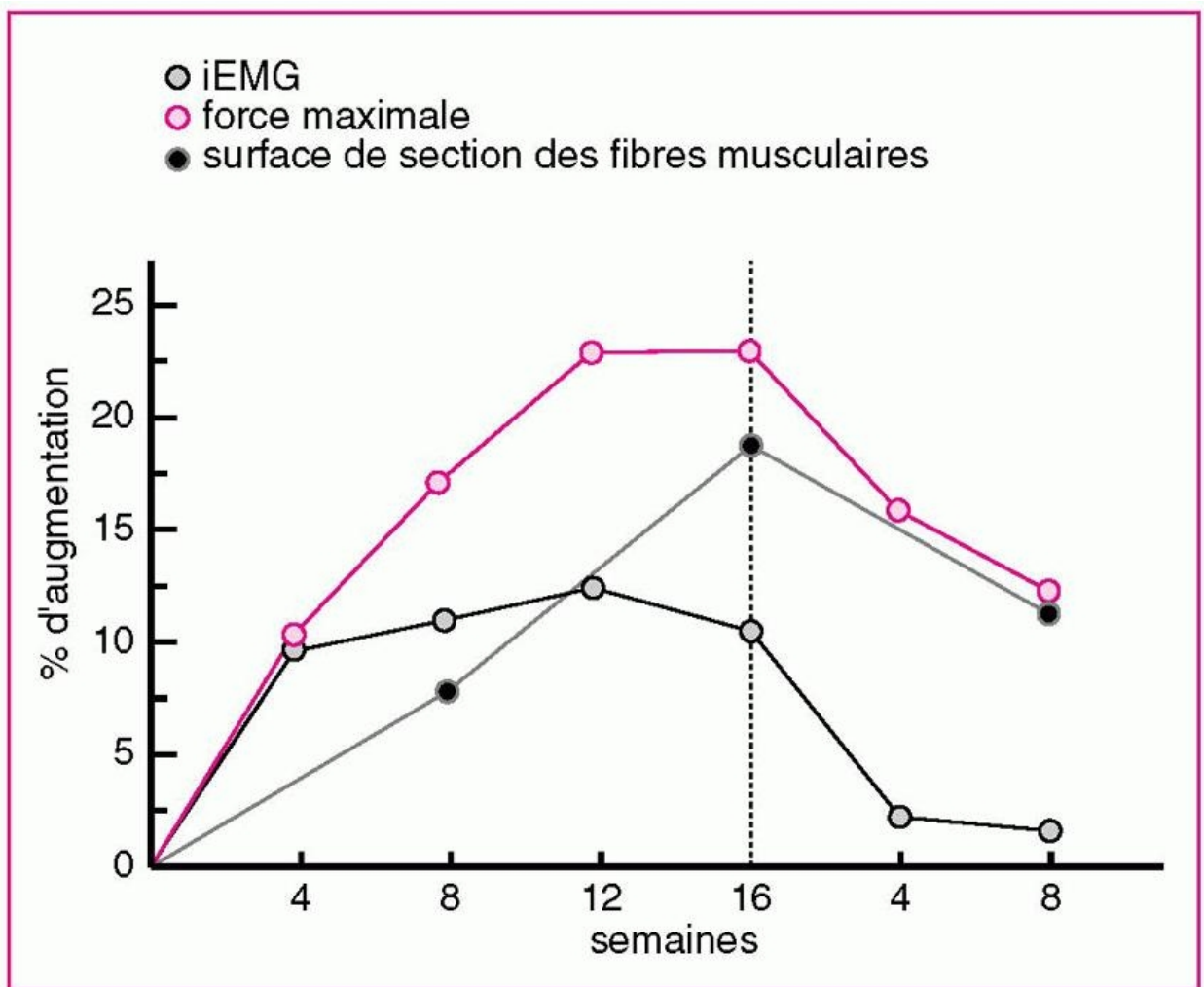


Figure 13.9 Évolution de la force maximale isométrique du genou au cours d'une période d'entraînement et de désentraînement. Cette évolution résulte de l'action combinée des changements de la surface de section du muscle et de son activation nerveuse.

- l'augmentation de l'activation nerveuse des fibres musculaires. Cette activation est mesurée en totalisant les signaux électromyographiques redressés (iEMG) correspondant à une contraction maximale réalisée dans des conditions standardisées. L'augmentation de l'activation est surtout nette au cours des quatre premières semaines; elle serait responsable de l'augmentation de la force maximale observée pendant cette période. Plusieurs phénomènes attestent de son influence: 1) l'augmentation de la force maximale est supérieure en proportion à celle de la surface de section du muscle; 2) en cas d'entraînement unilatéral d'un groupe musculaire, l'augmentation de la force maximale du côté opposé (entraînement croisé), peut dépasser 50% du gain obtenu du côté entraîné; 3) une augmentation de la force maximale, de l'ordre de 10 à 15% est possible, par des protocoles comportant uniquement l'évocation mentale de contractions musculaires maximales. Une partie de cette augmentation de l'activation est liée à l'inhibition des afférences inhibitrices, d'origine musculaire et tendineuse.

Certains protocoles, qui comportent uniquement des contractions rapides

contre des charges faibles, permettent d'obtenir des gains de force maximale, surtout manifestes au cours des mouvements rapides, sans augmentation de la masse musculaire. Ces gains sont obtenus uniquement par augmentation de l'activation. Quel que soit le protocole utilisé, l'augmentation de l'activation ne peut être obtenue que si le sujet veille à assurer, au cours des exercices, l'accélération maximale de la masse qui lui est opposée.

Les femmes peuvent également entraîner leur force. Pour des protocoles de durée relativement courte (8 à 10 semaines), les gains en force maximale et en surface de section musculaire sont en proportion identique à ceux des hommes, mais inférieurs en valeur absolue en raison du niveau initial plus bas. Il semble que les améliorations commencent à plafonner dès la dixième semaine, c'est-à-dire plus précocement que chez les hommes.

L'arrêt de l'entraînement (*désentraînement*) détermine une diminution très rapide de la force maximale. La moitié du bénéfice acquis peut disparaître en quatre semaines; la diminution est ensuite plus lente. Les diminutions de l'activation et de la surface de section du muscle interviennent simultanément (Fig. 13.9).

L'*immobilisation*, par plâtre par exemple, détermine des effets beaucoup plus dramatiques. La force maximale décroît dès le premier jour, puis de 1 à 3% par jour; la diminution peut atteindre 20% en une semaine. Ce phénomène se ralentit ensuite, puisque la réduction de force maximale est de 30 à 40% après six semaines d'immobilisation. Cette diminution de la force maximale est due à une baisse de l'activation et à une diminution de la taille des fibres, déjà manifeste dès le quatrième jour; celle-ci est associée à une augmentation du catabolisme protéidique, déjà sensible après 12 heures d'immobilisation. L'alitement complet aboutit, mais plus lentement, à des résultats analogues. Quatre mois d'alitement complet imposés à un groupe de volontaires ont déterminé une diminution de 20% environ, de la force maximale des muscles antigravitaires (extenseurs du genou et de la cheville), et de 10-12% des autres muscles des membres inférieurs. Les muscles du tronc étaient également touchés, mais pas ceux des membres supérieurs. Les volumes musculaires étaient réduits dans les mêmes proportions; l'ensemble s'est traduit par une diminution de 6% de la masse maigre. Les forces musculaires sont revenues à leur valeur initiale en deux mois de vie normale.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui contrôlent ces variations de la structure du muscle commencent à être explorés. Deux types principaux de signaux ont été identifiés:

- 1) *Les contraintes mécaniques*, et en particulier les tensions exercées sur le muscle. Ces augmentations de la tension surviennent au cours de la contraction musculaire, concentrique et, plus encore, excentrique. L'étirement passif du muscle, réalisé expérimentalement, peut également déterminer un épaissement des fibres musculaires; ceci ne permet pas de préjuger des effets des étirements musculotendineux pratiqués en kinésithérapie ou dans le monde sportif, qui sont pratiqués pendant des durées plus brèves qu'au cours des protocoles expérimentaux.

Ces tensions exerceraient directement leurs effets sur les noyaux et les polyribosomes qui, situés en périphérie de la fibre, sont mécaniquement solidaires de la membrane cellulaire, par l'intermédiaire du cytosquelette. Cette transduction mécanique n'est pas la seule à intervenir; une transduction chimique intervient sans doute parallèlement, puisque l'indométacine, inhibiteur de la synthèse de prostaglandine, diminue l'activation de la synthèse protéique qu'induit un étirement passif.

2) *Un facteur de croissance musculaire*, libéré par les fibres lésées, favorise la prolifération des cellules satellites du muscle, et leur fusion avec les myofibrilles, leur apportant ainsi les structures de base permettant de former de nouveaux noyaux. L'accroissement très rapide de la teneur en ADN des fibres musculaires concernées en est une preuve. Les lésions musculaires qui surviennent en cas de développement de tensions musculaires intenses, ou d'exercice prolongé (voir: Fatigue musculaire) pourraient donc constituer un facteur normal d'induction du processus d'hypertrophie.

L'influence de ces signaux locaux est fonction de l'imprégnation hormonale et du contexte métabolique. La testostérone semble favoriser la synthèse des protéines musculaires en réponse aux stimulations de l'entraînement, comme le montre la différence de réponses entre hommes et femmes pour un même type d'entraînement. Chez la femme, la synthèse protéique en réponse à un entraînement donné est précisément corrélée au taux circulant de testostérone. Il en est de même chez l'homme, mais chez lui les variations du taux circulant nécessaires à l'augmentation de la synthèse protéique doivent être beaucoup plus élevées que chez la femme. Jusqu'à présent, aucune relation directe entre les variations du taux circulant d'hormone de croissance liées à l'exercice et celles d'IGF I n'a pu être mise en évidence. Il en est de même entre l'apport d'hormone de croissance et l'hypertrophie musculaire liée à l'entraînement. L'influence des conditions métaboliques, et en particulier celles liées à l'alimentation, n'est pas clairement démontrée. La fonte musculaire liée au jeûne prolongé ou à la malnutrition semble liée à la baisse d'activité qui accompagne le déficit en apport énergétique. Une surcharge musculaire localisée détermine la même hypertrophie chez des animaux normalement nourris que chez ceux qui sont soumis à un jeûne. Il n'a jamais été possible de mettre en évidence, chez des sujets qui bénéficiaient initialement d'un apport protéique suffisant (0,8 g/kg/j) et équilibré, une augmentation de l'hypertrophie musculaire liée à l'entraînement, sous l'influence d'une surcharge alimentaire en protéines ou en acides aminés.

La force développée par un muscle dépend: 1) des caractéristiques de sa stimulation: nombre d'unités motrices recrutées et fréquence des influx émis par les motoneurones; 2) de ses qualités propres: épaisseur de ses fibres, proportion des fibres à contraction rapide et lente. De plus, et en fonction de ces conditions, la force développée est d'autant plus faible que le raccourcissement est plus rapide et que la longueur initiale du muscle est plus éloignée de sa valeur d'équilibre.

Retour au début

ÉNERGÉTIQUE DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Caractéristiques générales

La formation des liaisons, ainsi que leur dissociation, impliquent l'hydrolyse de molécules d'ATP; ces dépenses sont maintenant bien quantifiées. Bon nombre d'études portant sur l'énergétique de la production de travail mécanique par le muscle humain ont été réalisées sur le quadriceps femoris. Ce muscle, d'un volume relativement facile à estimer, accessible aux études métaboliques, fournit un travail mécanique facilement mesurable. Il peut fournir, lors d'un exercice explosif maximal, des puissances de l'ordre de 100 W/kg; une puissance de 20 W/kg l'épuise en environ 5 minutes; il peut fournir pendant une heure une puissance de 12-15 W/kg.

Le rendement mécanique net du muscle (rapport de la puissance mécanique utilisable à la puissance métabolique fournie) est de l'ordre de 30%. Si l'on estime à 42 kJ l'énergie libérée par l'hydrolyse d'une molécule d'ATP, la production d'une puissance mécanique de 1 watt (1 J/s) correspond à l'utilisation de $1/42 \times 1/0,3 = 0,08$ mmole d'ATP par seconde. Plusieurs sources vont contribuer à l'approvisionnement en ATP de la fibre musculaire en activité (Fig. 13.10).

Réserves musculaires d'ATP

La concentration en ATP d'un muscle au repos est de l'ordre de 6 mmol/kg. À l'épuisement, cette concentration n'est jamais inférieure à 4 mmol/kg; les réserves utilisables sont donc de 2 mmol/kg, ce qui assure une autonomie très faible, même pour une intensité très modérée: 3 secondes d'un exercice qui conduirait à l'épuisement en une heure. La resynthèse d'ATP à partir de l'ADP, contrôlée par la myokinase, suivant l'équation: $2 \text{ ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$, augmente ces réserves de 50 %, ce qui dans l'absolu change peu de choses.

Utilisation des réserves de phosphocréatine (PCr)

L'hydrolyse d'une molécule de phosphocréatine (PCr), également riche en énergie, permet la resynthèse d'ATP, suivant l'équation: $\text{PCr} + \text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{Cr}$. Cette réaction, déclenchée par la baisse du rapport de concentrations ATP/ADP, est contrôlée par une enzyme, la créatine phosphokinase, ou CPK, présente au niveau des mitochondries et des myofibrilles. La resynthèse de PCr se déroule au niveau des mitochondries, grâce à l'énergie fournie par le métabolisme oxydatif. Le débit de resynthèse de l'ATP par cette voie ne semble limité que par les possibilités de son hydrolyse par le muscle. En revanche, les réserves musculaires de PCr sont limitées, égales à 22 mmol/kg de muscle. Elles ne sont pas augmentées par l'entraînement. Les concentrations mesurées à l'épuisement sont de 6 mmol/kg. Ceci assure une réserve utilisable de 16 mmol/kg, qui suffit tout juste à fournir par exemple le tiers de l'énergie dépensée pour courir 60 m en 7 secondes (le reste étant fourni par la glycolyse anaérobie).

Glycolyse anaérobie

C'est la transformation des unités glucosyle du glycogène en lactate. Elle est déclenchée par l'augmentation de la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} et

par la baisse du rapport de concentrations ATP/ADP. La dégradation d'une unité glucosyle en deux molécules de lactate assure la resynthèse de 3 ATP. Le débit maximal de cette resynthèse est de l'ordre de 15 mmol par seconde et par kilogramme de masse corporelle, chez les sujets spécifiquement entraînés, la moitié chez un sujet normalement actif. Ce débit est contrôlé par des enzymes présentes dans le cytoplasme; parmi elles, la phosphofructokinase (PFK) joue un rôle déterminant. Une des conséquences de la production du lactate, est l'abaissement du pH musculaire. Les processus contractiles ne peuvent plus se dérouler normalement lorsque le pH musculaire s'abaisse en dessous de 6,4. Un sujet spécifiquement entraîné, peut produire au maximum, au cours d'un exercice maximal continu, 90 mmol de lactate par kilogramme de muscle (soit 135 mmol/kg d'ATP). La glycolyse anaérobie est grande consommatrice de substrats: 90 mmol/kg de lactate proviennent de la dégradation de 30 mmol/kg d'unités glucosyle. Ceci ne représente cependant pas un facteur limitant, puisque les réserves musculaires de glycogène d'un sujet normalement nourri représentent 110 mmol d'unités glucosyle/kg.

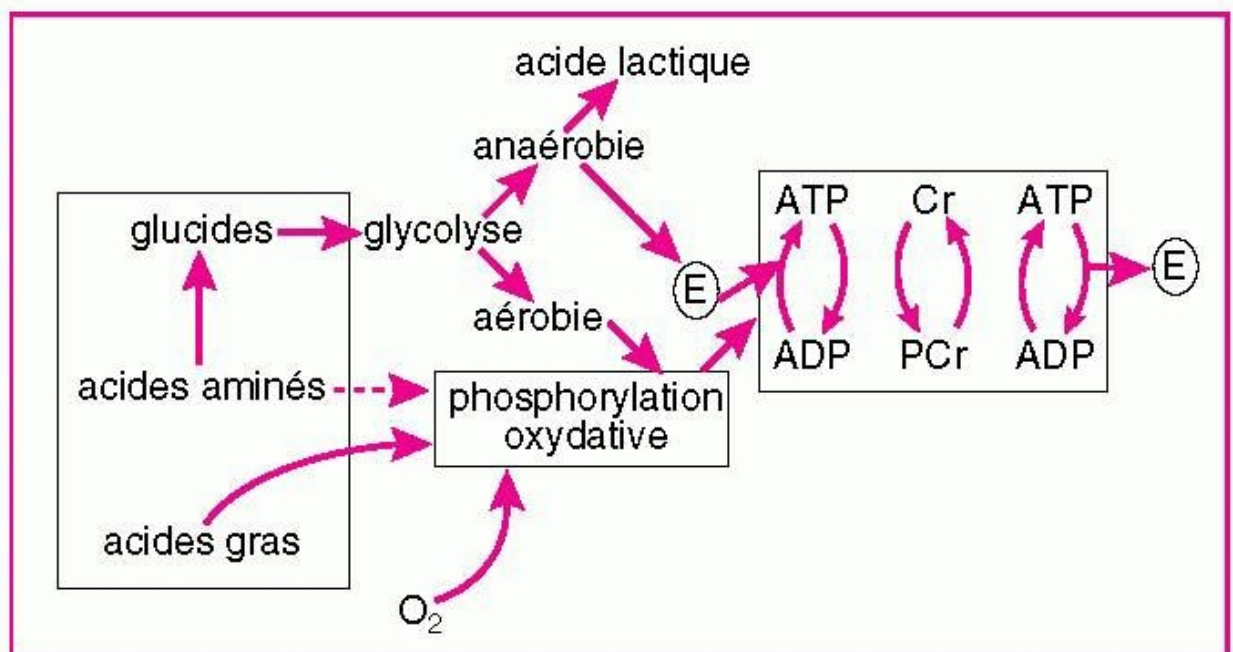


Figure 13.10 Sources d'énergie de la contraction musculaire. À droite figurent les sources immédiates d'énergie (E). Les couples ATP-ADP et PCr-Cr interviennent immédiatement. L'ATP doit ensuite être resynthétisé grâce à l'énergie fournie par la glycolyse anaérobie et la phosphorylation oxydative. Ce dernier mécanisme utilise comme substrats les glucides et les lipides. Il est le seul qui intervienne, au repos, pour reconstituer les réserves de PCr.

Les muscles des sujets spécifiquement entraînés aux exercices qui font électivement appel à la glycolyse anaérobie, présentent des caractéristiques particulières: proportion élevée de fibres de type II (caractérisées par leur activité ATPasique intense), faible teneur en myoglobine, d'où leur nom de *muscles blancs*; faible densité du réseau capillaire.

L'entraînement aux exercices intenses et brefs (de quelques secondes à deux

minutes) développe au niveau des groupes musculaires concernés, la capacité à fournir une quantité importante d'énergie à partir de la glycolyse anaérobie. Cette adaptation est associée à l'augmentation des activités enzymatiques impliquées dans la glycolyse, avec parmi elles la PFK. L'influence de l'entraînement sur le contrôle de l'expression génique de ces activités ne semble pas avoir été spécifiquement étudiée jusqu'à présent. On sait que le développement des activités enzymatiques mitochondriales constitue un facteur antagoniste de l'expression des activités glycolytiques; cependant, ce facteur de contrôle n'est pas déterminant, puisqu'il est possible de développer simultanément les activités enzymatiques liées à la fois à la glycolyse et au métabolisme oxydatif.

Métabolisme aérobie

C'est la resynthèse d'ATP, au niveau de la mitochondrie, par le cycle citrique et la β -oxydation. Ces processus sont, eux aussi, activés par l'augmentation de la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} et par la baisse du rapport de concentrations ATP/ADP. Le métabolisme oxydatif est beaucoup plus économe en substrats que la glycolyse anaérobie, puisque l'oxydation complète d'une milliunité glucosyle (par 6 mmoles d' O_2) assure la resynthèse de 39 mmoles d'ATP. De même, l'oxydation complète d'une chaîne d'acide gras en C_{16} de l'acide palmitique (par 23 O_2), fournit 129 ATP. Le débit maximal de production d'ATP est limité; environ 2,5 mmol par seconde et par kilogramme de masse corporelle. Cette limite peut être portée à 5,0 mmol/kg/s chez les sujets spécifiquement entraînés aux disciplines de fond et de demi-fond, ce qui correspond à une production de travail mécanique de 6,5 Watts/kg. Les muscles de ces sujets présentent une proportion élevée de fibres de type I, une teneur élevée en myoglobine, d'où leur qualification de *muscles rouges*, une densité élevée de mitochondries, ainsi que des inclusions lipidiques et de glycogène. La très forte densité du réseau capillaire permet à chaque fibre d'être en contact avec 2 ou 3 vaisseaux. La capacité de ce métabolisme oxydatif est très élevée; chez un individu normal, une activité telle que la marche à 5-6 km/h, qui ne sollicite qu'un faible pourcentage de la force maximale et du potentiel oxydatif des groupes musculaires mis en jeu, peut être soutenue pendant des heures, voire même, en cas de nécessité, pendant des dizaines d'heures.

La stimulation du métabolisme aérobie s'accompagne d'une augmentation de la consommation d'oxygène du muscle. La valeur de celle-ci a été estimée en mesurant chez un sujet en état stable, la diminution de la consommation d'oxygène (O_2) au niveau des voies aériennes supérieures, lors du blocage par garrot de la circulation sanguine au niveau des groupes musculaires en activité. Elle peut être actuellement mesurée par application, pendant l'exercice, de l'équation de Fick au quadriceps qui dispose d'un réseau vasculaire propre. Par exemple, pour une puissance de 20 W/kg, qui représente la puissance maximale qu'il peut fournir pendant cinq minutes, un quadriceps consomme 210 ml O_2 /min/kg, soit 30 fois sa consommation d'oxygène de repos. Une telle intensité métabolique s'accompagne également d'une consommation importante de substrats, prélevés principalement sur place.

La pratique d'une activité musculaire modérément intense provoque une augmentation des activités mitochondriales, avec synthèse des enzymes du métabolisme oxydatif. Les signaux qui déterminent la biogenèse mitochondriale sont différents de ceux impliqués dans le développement de l'hypertrophie musculaire. La synthèse des protéines mitochondriales est activée, consécutivement à un exercice, bien avant que la concentration cellulaire en ARNm correspondants soit augmentée. Cela suppose des interventions aux niveaux translationnel et post-translationnel. Parmi les signaux inducteurs métaboliques probables, on retient l'abaissement du rapport ATP/ADP, qui survient au cours de l'exercice. L'augmentation plus tardive de la concentration en ARNm des enzymes oxydatives semble être corrélée à l'augmentation de la concentration en AMPc, qui serait le signal inducteur. Cependant, l'activité adénylyl cyclase n'est augmentée que plusieurs heures après l'exercice; d'autres signaux inducteurs, non encore identifiés, doivent intervenir; de même l'hypoxie, l'augmentation de la concentration cytoplasmique du Ca_{2+} sont susceptibles d'agir.

Le problème est encore compliqué par l'intervention des ADN mitochondriaux (ADNmt). Les expressions des ARN codés au niveau nucléaire et mitochondrial semblent être étroitement coordonnées; certains facteurs de ce couplage ont été isolés. Cependant, le patrimoine génétique mitochondrial, transmis par la mère indépendamment des lois de Mendel, varie d'un individu à l'autre, ce qui est probablement un des facteurs responsables de la variation de sensibilité à l'entraînement.

Un muscle peut fournir des puissances de l'ordre de 100 W/kg au cours d'un exercice explosif, et de 12 à 15 W/kg au cours d'un exercice modéré prolongé. Dans les conditions optimales de rendement, la production de 1 Joule de travail mécanique implique la consommation de 0,08 mmol d'ATP. Pour subvenir aux consommations d'énergie qui viennent d'être citées, le muscle fait appel à trois sources: 1) les réserves musculaires mobilisables d'ATP et de phosphocréatine, mobilisables immédiatement et à très grand débit, mais en quantité limitée: 18 mmol/kg; 2) la glycolyse anaérobie, immédiatement mobilisable, produisant de plus grandes quantités d'énergie (jusqu'à 3 mmol/kg/s), mais à un débit plus faible (1,5 mmol/kg/s); 3) le métabolisme aérobie, mobilisé avec inertie, à débit encore plus faible (22,5 mmol/kg), mais susceptible de fournir des quantités d'énergie presque illimitées.

Retour au début

ADAPTATIONS DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE À L'EXERCICE

La masse musculaire mise en jeu lors d'une activité telle que la course en montée, représente un peu moins de 20% de la masse corporelle totale. Cette proportion est plus faible (15%) lors du travail sur bicyclette (sauf pendant le sprint); en revanche, elle est plus élevée lors d'activités telles que la natation ou le ski de fond. L'augmentation de l'activité métabolique de telles masses musculaires se traduit donc par une augmentation notable de la consommation d'oxygène (O_2) de l'ensemble de l'organisme. Les méthodes de mesure de ce paramètre sont indiquées dans le chapitre « Respiration ».

Influence de la puissance de l'exercice

Lorsqu'un sujet fournit un exercice simple (course sur tapis roulant par exemple), à des paliers successifs de puissance de plus en plus élevés, O_2 mesurée en période stable augmente d'abord proportionnellement à la puissance fournie, puis plafonne à un maximum (Fig. 13.11). Au-delà de cette limite, le surcroît d'énergie est fourni par la glycolyse anaérobie. Avant l'atteinte de ce maximum, O_2 est directement fonction de la puissance fournie. La connaissance du coefficient thermique de l'oxygène permet de calculer la dépense énergétique. Le rapport entre la puissance mécanique fournie et la dépense d'énergie exprime le rendement. Par exemple, un sujet fournissant une puissance de 200 W sur cycloergomètre, avec, en état stable, $O_2 = 2,73$ l/min (soit 45,5 ml/s) et un quotient respiratoire, R, de 0,94 (correspondant à un coefficient thermique de 20,8 kJ/l), présente un rendement brut de 21% [$200 / (45,5 \times 20,8)$]. En soustrayant O_2 de repos (0,25 l/min), on peut calculer un rendement net de 23%. En fait, ce calcul ne prend en compte que le *travail mécanique externe* fourni. Une part importante de l'énergie est consacrée à la mobilisation des membres, ou *travail interne*. Celui-ci est proportionnel à la masse des membres et à la fréquence de pédalage sur le cycloergomètre. On peut calculer le rendement net du travail externe en rapportant la différence entre deux puissances fournies à la même fréquence de pédalage, à la différence entre les O_2 correspondantes. Ce rendement est de l'ordre de 27-28 %. Il reste inférieur au rendement mécanique du muscle (environ 30%), la différence étant due au surcroît de dépenses énergétiques imposé par l'adaptation à court terme de l'organisme à l'exercice.

Consommation maximale d'oxygène (O_{2max}), (Fig. 13.11)

Le niveau auquel plafonne O_2 lorsque la puissance de l'exercice augmente, appelé consommation maximale d'oxygène (O_{2max}) est caractéristique de chaque individu. La puissance correspondant à l'atteinte de ce plafonnement est la *puissance maximale aérobie (PMA)*. Lors d'activités telles que la course ou la nage, au cours desquelles la puissance fournie ne peut pas être mesurée directement, la survenue de ce plafonnement est rapportée à la vitesse de déplacement. On parle de *vitesse maximale aérobie (VMA)*.

La valeur de O_{2max} mesurée chez un individu est influencée par de multiples facteurs. Les plus importants sont les dimensions corporelles, le sexe de l'individu, le niveau d'entraînement, le patrimoine génétique et l'âge.

1) *La masse corporelle.* O_{2max} mesurée dans un groupe homogène d'individus, est proportionnelle à la masse corporelle élevée à la puissance 2/3. On garde cependant l'habitude, pour comparer des individus de masses différentes, de rapporter directement O_{2max} à la masse corporelle. Ce paramètre est exprimé en ml/min/kg.

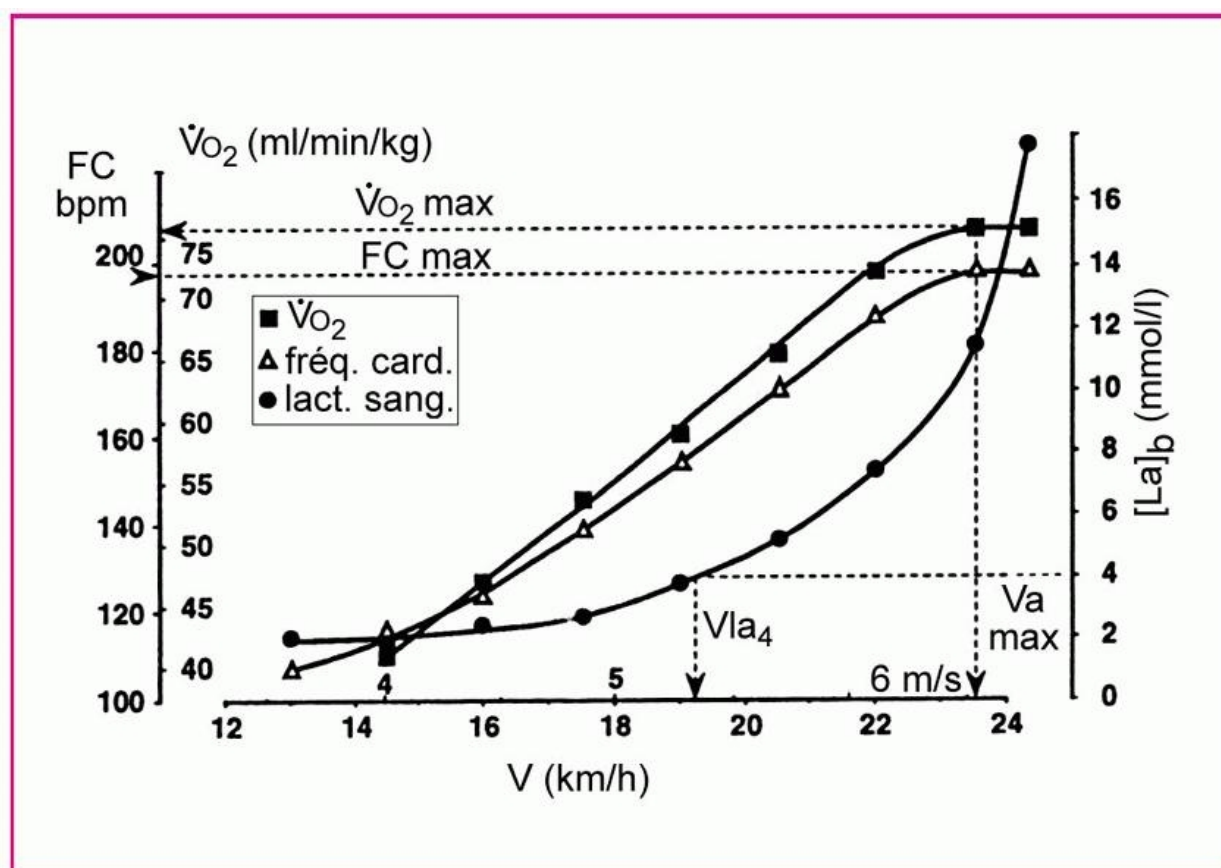


Figure 13.11 Évolutions de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$), de la fréquence cardiaque (FC) et de la concentration sanguine du lactate ($[La]_b$), en fonction de la vitesse de course chez un coureur de demi-fond de niveau international. $\dot{V}O_2$ et FC atteignent leur valeur maximale pour la même vitesse de course, la vitesse maximale aérobie (V_{amax}). À cette vitesse, qui correspond à la puissance maximale aérobie, $[La]_b$ est compris entre 9 et 11 mmol/l. La vitesse correspondant à l'atteinte d'une concentration sanguine de lactate de 4 mmol/l, V_{la4} , calculée par interpolation, permet de caractériser l'allure générale de la relation: $[La]_b$ / vitesse.

2) Le sexe. Toutes les autres conditions étant similaires, les femmes présentent un $\dot{V}O_{2max}$ inférieur de 10% à celui des hommes. Deux facteurs peuvent l'expliquer: d'une part une proportion moins importante de tissu musculaire, du fait d'une proportion plus importante de tissu adipeux; d'autre part, une hématoците plus basse.

3) Le niveau d'entraînement. La quantité d'énergie dépensée quotidiennement à l'occasion d'activités physiques, exerce une grande influence sur $\dot{V}O_{2max}$. L'intensité avec laquelle sont fournis ces exercices ne semble jouer qu'un rôle secondaire; le lien entre dépense énergétique et $\dot{V}O_{2max}$ semble être assuré par le volume mitochondrial musculaire, directement en relation avec ces deux paramètres.

4) Le patrimoine génétique. Des individus qui s'astreignent à de mêmes charges de travail physique n'augmentent pas leur $\dot{V}O_{2max}$ dans les mêmes

proportions. Cette inégalité se manifeste d'autant plus que l'entraînement se prolonge. Elle est d'origine génétique.

5) *L'âge.* à partir de 25 ans, O_{2max} diminue progressivement. à activité physique constante, cette diminution est de l'ordre de 0,8% par an. En réalité, cette régression est généralement plus rapide, du fait que l'activité spontanée diminue avec l'âge.

La valeur moyenne de O_{2max} mesurée chez des adultes jeunes vivant dans des sociétés industrialisées est de 50 ml/min/kg pour les hommes et de 45 pour les femmes. Les athlètes de niveau international, spécialisés dans les activités physiques intenses et prolongées (rameurs, cyclistes, coureurs, skieurs de fond), présentent des valeurs comprises entre 80 et 92 ml/min/kg pour les hommes, entre 75 et 80 pour les femmes. à l'autre bout de l'échelle, chez les sujets âgés, l'autonomie est menacée lorsque O_{2max} devient inférieure à 15 ml/min/kg. La survie est menacée à court terme, pour des valeurs inférieures à 9 ml/min/kg.

L'atteinte de la O_{2max} coïncide avec celle des valeurs maximales du débit cardiaque et de la différence artérioveineuse pour l'oxygène, $C(a-v)O_2$. De nombreux faits expérimentaux permettent de montrer que chez un individu pris à un moment donné, O_{2max} est limitée par la capacité du système cardiocirculatoire à transporter l'oxygène de la membrane alvéolocapillaire jusqu'aux mitochondries musculaires, et non par la capacité de celles-ci à l'utiliser:

1) Il est possible de faire varier O_{2max} en modifiant le contenu en O_2 du sang artériel. Le blocage partiel de l'hémoglobine sous forme de carboxyhémoglobine, par inhalation de quantités contrôlées de monoxyde de carbone (CO) détermine une diminution de O_{2max} . Cette diminution est proportionnelle à la quantité bloquée. On obtient des effets analogues par inhalation de mélanges gazeux hypoxiques. Inversement, l'augmentation de la quantité d' O_2 transportée sous forme dissoute, par inhalation de mélanges gazeux hyperoxiques, détermine une augmentation de O_{2max} , directement en relation avec l'augmentation de la quantité d' O_2 dissoute. Des effets analogues peuvent être obtenus en faisant varier la concentration sanguine en hémoglobine; l'utilisation frauduleuse de ces données dans les disciplines d'endurance est appelée *dopage au sang*.

2) Chez un individu fournissant des exercices maximaux avec des groupes musculaires de volumes différents, la consommation maximale d'oxygène correspondant à chaque type d'exercice (O_{2pic}) n'est pas systématiquement fonction de la masse musculaire mise en jeu. Comme le montre la figure 13.12, cette proportionnalité se manifeste tant que la masse musculaire mise en jeu ne dépasse pas celle des deux membres inférieurs (2/3 de la masse musculaire totale). Au-delà de cette limite, toute nouvelle augmentation de la masse musculaire mise en jeu ne détermine qu'une très légère augmentation de O_{2max} . En revanche, une augmentation de O_{2max} obtenue par entraînement de groupes musculaires volumineux retentit sur O_{2pic} des groupes musculaires qui n'ont pas participé à l'entraînement; ainsi, un entraînement pratiqué avec les membres inférieurs augmente O_{2pic} des membres supérieurs; l'inverse n'est pas

vrai.

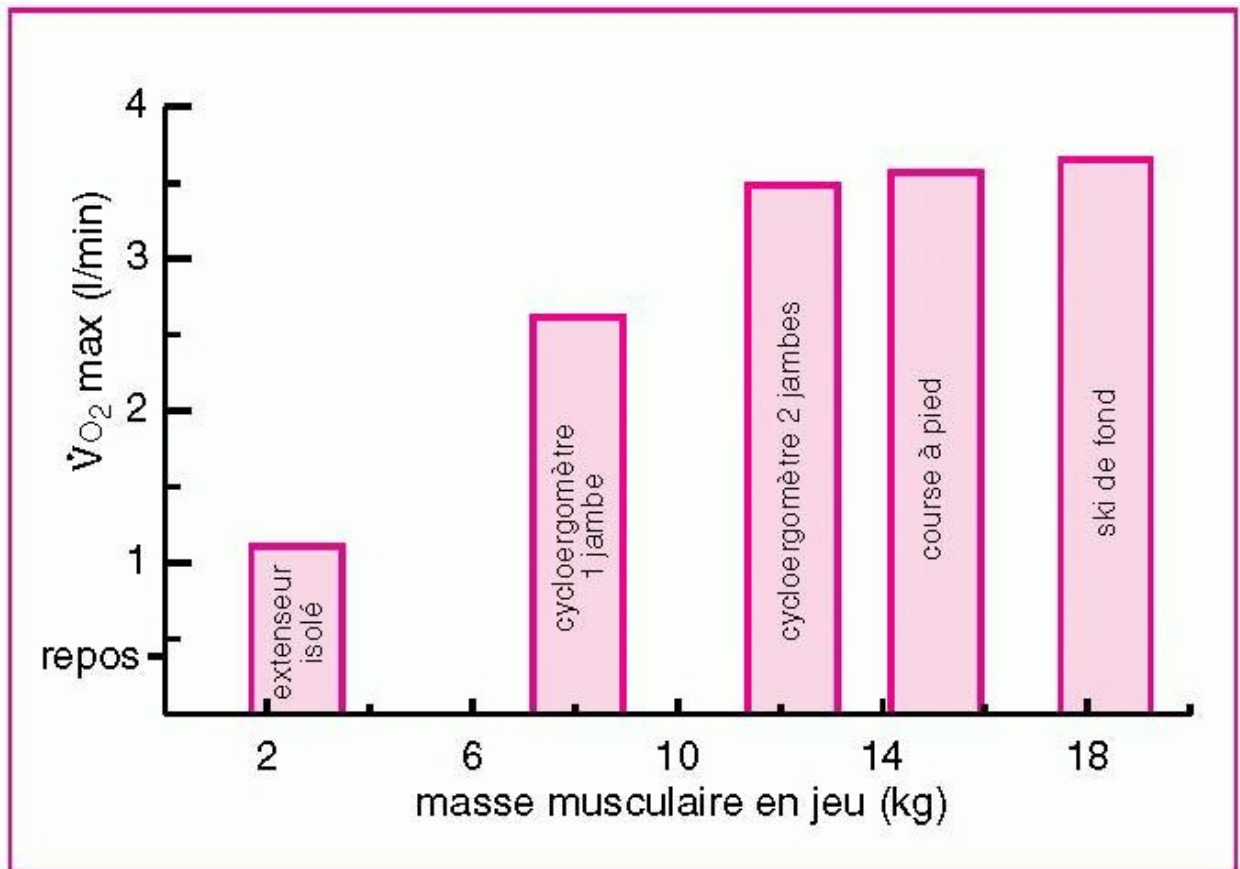


Figure 13.12 Les différentes valeurs de la consommation maximale d'oxygène (O_{2max}), atteintes par le même individu (75 kg), au cours d'exercices mettant en jeu des masses musculaires différentes. O_{2max} est proportionnelle à la masse musculaire mise en jeu, dans la mesure où celle-ci est inférieure aux deux tiers de la masse musculaire totale.

Le contenu en oxygène du sang artériel variant peu dans les conditions normales, le principal facteur limitant de O_{2max} est donc constitué par le débit cardiaque maximal. Celui-ci est fonction des valeurs maximales de la fréquence cardiaque (FC_{max}) et du volume d'éjection systolique (VS_{max}). FC_{max} n'est pas influencée par l'entraînement; le facteur limitant de O_{2max} est donc VS_{max} qui dépend de l'épaisseur des parois et du volume des cavités ventriculaires.

Chez les individus très entraînés, la capacité de diffusion pulmonaire de l' O_2 peut devenir un facteur limitant. Ces sujets manifestent en effet, lors de l'exercice maximal, une désaturation artérielle en O_2 d'autant plus importante que leur O_{2max} est plus élevée. Cette désaturation semble due à une diminution trop importante du temps de contact des hématies avec le gaz alvéolaire, lorsque le débit cardiaque devient trop élevé.

Sollicitation progressive de la glycolyse anaérobie

Lorsqu'un individu fournit une puissance supérieure à PMA, le surcroît d'énergie est fourni par la glycolyse anaérobie. En fait, il n'existe pas de rupture nette entre

les conditions métaboliques des exercices de puissances inférieure et supérieure à PMA; la glycolyse avait déjà commencé à être sollicitée avant que cette puissance ait été atteinte. Ceci se manifeste par une augmentation de la concentration sanguine en lactate. Cette concentration, habituellement égale à 1, 0 ou 1,5 mmol/l au repos et aux faibles puissances relatives, commence à augmenter à partir d'une puissance correspondant approximativement à 60% de PMA (Fig. 13.11). Lorsque PMA est l'atteint, la concentration est de 9 à 11 mmol/l. En fait, ces valeurs varient avec le niveau d'entraînement de l'individu. Plus celui-ci est adapté à l'exercice de longue durée, plus la concentration sanguine en lactate correspondant à une puissance relative donnée est basse. Plusieurs dizaines d'indices ont été proposées pour caractériser à l'aide d'une seule valeur (le *seuil anaérobie*), l'ensemble de la courbe traduisant l'évolution de la concentration sanguine en lactate en fonction de la puissance de l'exercice. L'une des plus fréquemment employées est la puissance (ou, comme dans la figure 13.11 , la vitesse) correspondant à une concentration de 4 mmol/l (*seuil 4 mmol*). Il n'existe pas, à proprement parler, de seuil anaérobie. Du fait de la composition hétérogène des muscles en fibres de types I et II, chaque contraction musculaire implique le recrutement des deux types de fibres. Le lactate produit par les fibres II, même lorsque l'approvisionnement en O_2 est suffisant, est en partie consommé par les fibres I (parfois IIa), spécialisées dans le métabolisme aérobie. En raison des modalités différentes de recrutement (voir « Graduation de la force ») plus un exercice cyclique implique, pour chacun de ses mouvements, force ou rapidité, plus la proportion de fibres II recrutées est élevée; ceci crée puis accentue un déséquilibre entre production et consommation de lactate dont la concentration sanguine augmente progressivement. L'entraînement à l'exercice de longue durée déplace l'équilibre dans le sens d'une plus grande consommation, avec diminution de la concentration sanguine en lactate correspondant à chaque puissance. L'un des facteurs de ce déplacement est l'augmentation d'activité de l'isoenzyme «H» de la lactate-déshydrogénase, qui favorise la déshydrogénation du lactate pour former du pyruvate. Dans cette zone transitoire, la linéarité de la relation puissance/ O_2 est conservée. L'augmentation de la concentration en lactate, quand il y a production d'énergie, correspond à une diminution du rendement.

Évolution temporelle de O_2

Lorsqu'un exercice est fourni à une puissance inférieure à PMA, l'état stable, en ce qui concerne O_2 , n'est pas atteint immédiatement. La différence calculée pendant cette période transitoire, entre O_2 correspondant à l'état stable et O_2 réellement consommée, est appelée *déficit d' O_2* (Fig. 13.13). Ce déficit correspond à: 1) l'utilisation des réserves d'oxygène présentes dans le muscle et dans le sang (ce qui se traduit par une désaturation en O_2 du sang veineux), 2) l'utilisation des stocks de PCr, 3) un déplacement des équilibres métaboliques dans le sens de l'état réduit, ce qui se manifeste, par exemple, par une augmentation du rapport NADH/NAD. Lorsque la puissance fournie est supérieure à PMA, O_2 plafonne à O_{2max} , sans qu'un état stable puisse être atteint. La production d'énergie à un débit supérieur à celui que peut fournir le métabolisme aérobie correspond à l'accumulation d'un déficit d'oxygène.

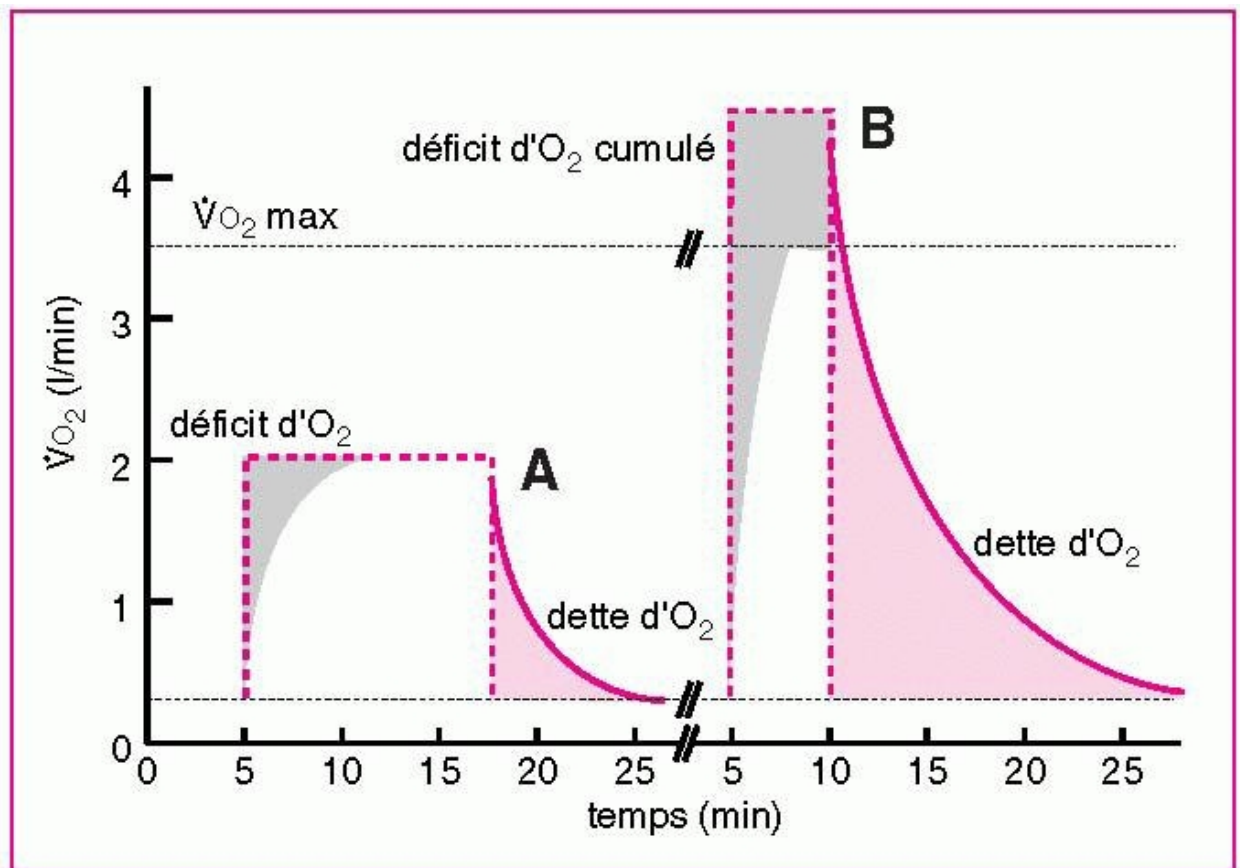


Figure 13.13 Évolution de la consommation d'oxygène (O_2) en fonction du temps, au cours de deux exercices dont la puissance est (A) inférieure, (B) supérieure à la puissance maximale aérobie. Le tracé en pointillé exprime l'équivalent en oxygène du travail mécanique fourni. Au cours de l'exercice (A) l'équilibre entre O_2 et le besoin en oxygène s'opère avec inertie; le sujet contracte un déficit d' O_2 en début d'exercice, et paye une dette d' O_2 en fin d'exercice; seule une partie de cette dette correspond effectivement à la récupération du déficit. Dans l'exercice (B) cet équilibre ne peut pas être atteint; un déficit d' O_2 s'accumule; la valeur de la dette d' O_2 est plus élevée: quinze minutes après l'arrêt de l'exercice, O_2 n'est pas encore revenue à sa valeur de repos.

À l'arrêt de l'exercice, O_2 ne revient que très progressivement à sa valeur de repos. Ce retour est d'autant plus lent que l'exercice a été plus intense ou a duré plus longtemps. Cet excès de O_2 par rapport au niveau de repos est appelé *dette d'oxygène* (Fig. 13.13). L'analyse de la décroissance de O_2 en fonction du temps a permis d'identifier deux composantes de cette décroissance, l'une rapide, l'autre lente. La composante rapide correspond au retour à l'équilibre métabolique et à la reconstitution des réserves de PCr et d' O_2 ; sa valeur est égale à celle du déficit. L'alternance de périodes d'exercice intense de 5 à 10 s de durée, et de périodes de récupération trois à quatre fois plus longues, ou *exercice intermittent*, joue sur la déplétion et la reconstitution de ces réserves sans accumulation de lactate. Ce régime peut être soutenu pendant plusieurs dizaines de minutes sans fatigue excessive. La composante lente correspond à une stimulation métabolique résiduelle liée à l'élévation de la température de

l'organisme, à l'augmentation de la concentration sanguine en catécholamines et au restockage imparfait du Ca_{2+} dans le réticulum sarcoplasmique. Elle n'est pas directement liée à l'oxydation du lactate produit pendant l'exercice.

Consommation de substrats énergétiques

Chez un individu dont le régime alimentaire comporte, comme il est recommandé, environ 50% de l'apport énergétique sous forme de glucides, la part relative de lipides et de glucides utilisées par le muscle dépend de la puissance relative fournie. Au repos, le muscle consomme presque exclusivement des lipides. Pour des puissances relatives inférieures à 50% de PMA, glucides et lipides participent à parts égales à cet apport (R se situe aux environs de 0,85). Entre 50 et 95% de PMA, la part des glucides augmente progressivement. À partir de 95% de PMA, la totalité de l'énergie est fournie par les glucides. Ceux-ci peuvent être oxydés ou intervenir dans la glycolyse anaérobie. L'entraînement à l'exercice de longue durée détermine une plus grande utilisation des lipides. En pratique, ces données ne sont pas valables en cas de régimes alimentaires hyperglucidiques. Ceux-ci permettent, par exemple, à des athlètes de courir un marathon en 2 h 30, à une vitesse correspondant à 85% de leur VMA, en tirant presque exclusivement leur énergie de l'oxydation des glucides ($R = 1$). Les glucides oxydés sont avant tout prélevés sur les stocks de glycogène des groupes musculaires en activité. Cependant, plus l'exercice se prolonge, plus une fraction importante de ces glucides est apportée par le glucose circulant. Celui-ci est d'abord fourni par la glycogénolyse hépatique, puis par la gluconéogenèse, en particulier à partir des acides aminés glucoformateurs. Ce dernier mécanisme peut fournir jusqu'à 5 à 6% de l'énergie pendant les dernières minutes d'un exercice de longue durée. Il faut noter que cette consommation musculaire de glucides intervient alors que la concentration plasmatique d'insuline est abaissée, en réponse à l'augmentation de celle des catécholamines. Cette baisse de l'insulinémie, qui s'accroît lorsque l'exercice se prolonge, favorise la gluconéogenèse.

L'augmentation de la dépense énergétique liée à l'exercice s'accompagne de la sollicitation conjointe du métabolisme aérobie et de la glycolyse anaérobie. Lors d'un exercice peu intense, le lactate produit par la glycolyse anaérobie est immédiatement réoxydé. Lors d'un exercice plus important, la mobilisation de la chaîne de transport de l'oxygène ($\text{O}_{2\text{max}}$) et la glycolyse anaérobie peuvent se trouver limitées. Ceci dépend de deux types de facteurs: le niveau habituel d'activité; le patrimoine génétique, qui contrôle les réponses à cette activité.

Retour au début

ADAPTATION RESPIRATOIRE À L'EXERCICE MUSCULAIRE

Pendant l'exercice, la fonction respiratoire assure plusieurs homéostasies, celles des pressions partielles d' O_2 , de CO_2 et de $[\text{H}^+]$, alors que les facteurs de variation de ces paramètres sont en partie indépendants. Rappelons en particulier qu'un individu adulte en bonne santé peut soutenir pendant une dizaine de minutes une consommation d'oxygène dix fois supérieure à sa valeur de repos. L'élimination de CO_2 est liée à la charge métabolique.

Évolution du débit ventilatoire en fonction de la puissance de l'exercice

La figure 13.14 illustre l'évolution du débit ventilatoire, $\dot{V}_E$, mesurée en période d'équilibre. On distingue deux phases: 1) pour une charge métabolique inférieure à environ 70% de $\dot{V}_{O2max}$, $\dot{V}_E$ est directement fonction de l'intensité du métabolisme. Une augmentation de 1 l/min de $\dot{V}_{O2}$ est associée à une augmentation de $\dot{V}_E$ de 20 l/min; 2) pour des puissances relatives plus élevées, l'augmentation de $\dot{V}_E$ s'accélère progressivement. La rupture entre ces deux pentes d'augmentation de $\dot{V}_E$ est appelée *seuil ventilatoire*. La puissance relative (en % de PMA) qui correspond à ce seuil est d'autant plus élevée que l'individu est plus entraîné aux exercices de longue durée. Ce seuil ventilatoire coïncide le plus souvent avec l'augmentation importante de $[La]_s$; on est donc tenté d'établir entre eux un rapport de cause à effet. En fait, le seuil ventilatoire peut être observé chez les patients souffrant de la maladie de McArdle, qui ne produisent pas de lactate. Par ailleurs les manipulations alimentaires et l'entraînement peuvent dissocier ces ruptures de pente de $\dot{V}_E$ et de $[La]_s$. Il s'agit donc de deux phénomènes régis par des mécanismes qui ne sont qu'en partie communs. L'essoufflement, ou dyspnée, est une dimension subjective, qui n'est pas systématique, de cette phase d'augmentation accélérée de $\dot{V}_E$, associée le plus souvent à un déplacement du volume courant dans la zone de réserve inspiratoire. Le débit ventilatoire maximal, $\dot{V}_{Emax}$, est atteint pour une puissance supérieure à PMA. Sa valeur est en partie liée à celle de $\dot{V}_{O2max}$; de l'ordre de 85 l/min chez un individu sédentaire normal, il peut dépasser 180 l/min chez un rameur de niveau international. La valeur de $\dot{V}_{Emax}$ mesurée au cours de l'exercice est inférieure d'environ 20% au débit ventilatoire volontaire maximal de repos soutenu pendant 10 s (VMM).

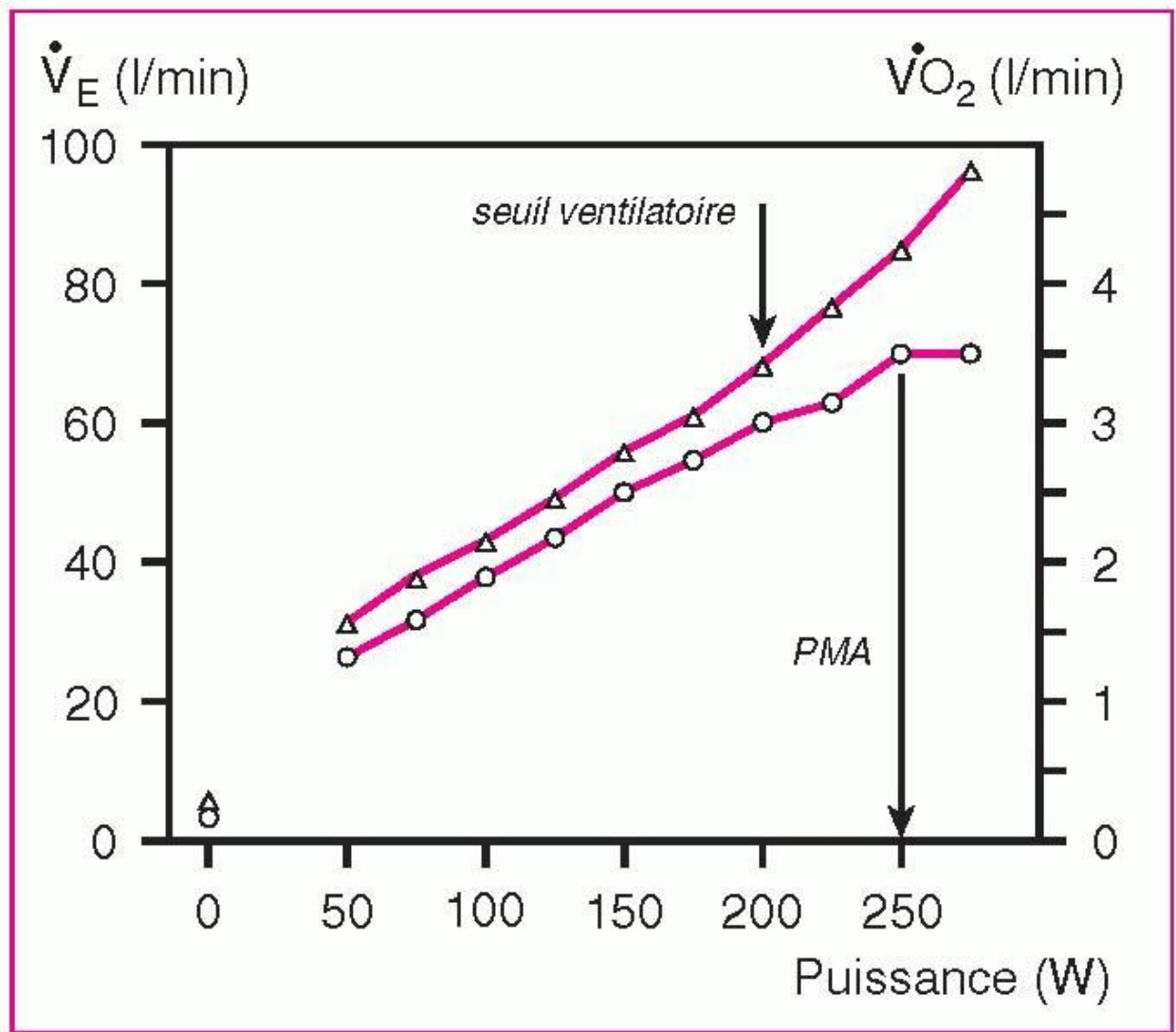


Figure 13.14 évolution, chez un adulte jeune modérément actif, de $\dot{V}_E$ (▲) et de $\dot{V}_{O_2}$ (○) mesurés à la cinquième minute de l'exercice, en fonction de la puissance fournie. Pour les puissances inférieures au seuil ventilatoire, toute augmentation de $\dot{V}_{O_2}$ de 1 l / min est associée à une augmentation de $\dot{V}_E$ de 20 l / min.

Cette évolution de $\dot{V}_E$ en deux phases rend compte des évolutions différentes de la fréquence respiratoire, f , et du volume courant, V_T . f augmente régulièrement avec la puissance relative de l'exercice, de 5 à 6 cycles par minute au repos, à 40 cycles par minute à $\dot{V}_{Emax}$. V_T augmente régulièrement jusqu'au seuil ventilatoire; sa croissance est ensuite progressivement accélérée. L'augmentation de V_T s'opère par incursion dans les volumes de réserve expiratoire et, dans une plus large mesure, inspiratoire.

Couût énergétique du travail respiratoire

Le rendement de l'échangeur gazeux peut être estimé en faisant le rapport de la consommation d' O_2 ($\dot{V}_{O_2}$) à la ventilation ($\dot{V}_E$). Ce rapport exprime le volume d' O_2 consommé par litre ventilé. Il est au repos d'environ 25 ml d' O_2 STPD par litre BTPS ventilé.

La consommation d'oxygène des muscles respiratoires est très faible au repos, de l'ordre de 1 ml par litre ventilé; pendant l'exercice, elle pourrait être de l'ordre de 4-5 ml par litre ventilé. Cette diminution du rendement énergétique des muscles respiratoires est particulièrement nette pour le diaphragme dont la position de contraction la plus efficace est proche de la capacité résiduelle fonctionnelle de repos. L'inspiration forcée aplatit sa courbure et le rend de moins en moins efficace. Par ailleurs, l'augmentation de la ventilation augmente les résistances à l'écoulement dans les bronches. Pour minimiser ces résistances, la grande majorité des individus respire par voie buccale dès que le débit ventilatoire atteint 20-30 l/min. Les résistances des voies nasales à l'écoulement de l'air sont en effet élevées, représentant environ la moitié des résistances totales à l'écoulement gazeux.

Échanges gazeux

La distribution de la ventilation dans le poumon dépend, au repos, principalement des propriétés élastiques de chaque région pulmonaire, le gaz allant plus facilement là où la compliance est élevée. À l'exercice, cette distribution va dépendre de plus en plus, au fur et à mesure que la ventilation augmente, des résistances opposées par chaque bronche à l'écoulement. Compte tenu de la disparité de ces résistances, il va y avoir une hétérogénéité importante des débits reçus par chaque alvéole à l'inspiration. La distribution de la perfusion pulmonaire va également se modifier, selon des modalités très similaires, avec répartition des débits locaux dépendant des résistances vasculaires. L'ajustement entre les débits ventilatoires et circulatoires dans chaque territoire pulmonaire sera moins bon qu'au repos, ce qui va diminuer l'efficacité de l'échangeur gazeux (Fig. 13.15). En effet, l'élimination du CO_2 et la captation d' O_2 par le sang nécessitent, pour être efficaces, un rapport optimal entre débits ventilatoire et circulatoire (A/Q). Si le rapport A/Q est bas, l'apport d'oxygène et la libération de CO_2 par la ventilation se font mal, car l'apport de sang (Q) est trop grand par rapport aux possibilités ventilatoires (A); le sang émerge alors avec une PO_2 basse et une PCO_2 élevée. Inversement, dans les territoires pulmonaires ayant un haut rapport A/Q , le sang émerge est relativement hyperoxique et hypocapnique. Mais la quantité de ce sang hyperoxique et hypocapnique est très faible par rapport au reste du sang qui traverse les poumons et ne modifie finalement que très peu la composition du sang issu des autres territoires. Au repos, le rapport A/Q optimal se situe aux environs de 1 et les valeurs extrêmes maximales sont approximativement de 0,1 et 10. L'exercice disperse considérablement ces valeurs mais, du fait de l'augmentation relativement plus grande du débit ventilatoire par rapport au débit cardiaque, le rapport A/Q moyen, rapport des débits ventilatoire et circulatoire totaux, se décale vers des fortes valeurs (jusqu'à 5) et la dispersion des valeurs de A/Q se fait autour de cette valeur élevée, ce qui permet d'éviter les effets hypoxémiant des zones à bas rapport A/Q ; (Fig. 13.16).

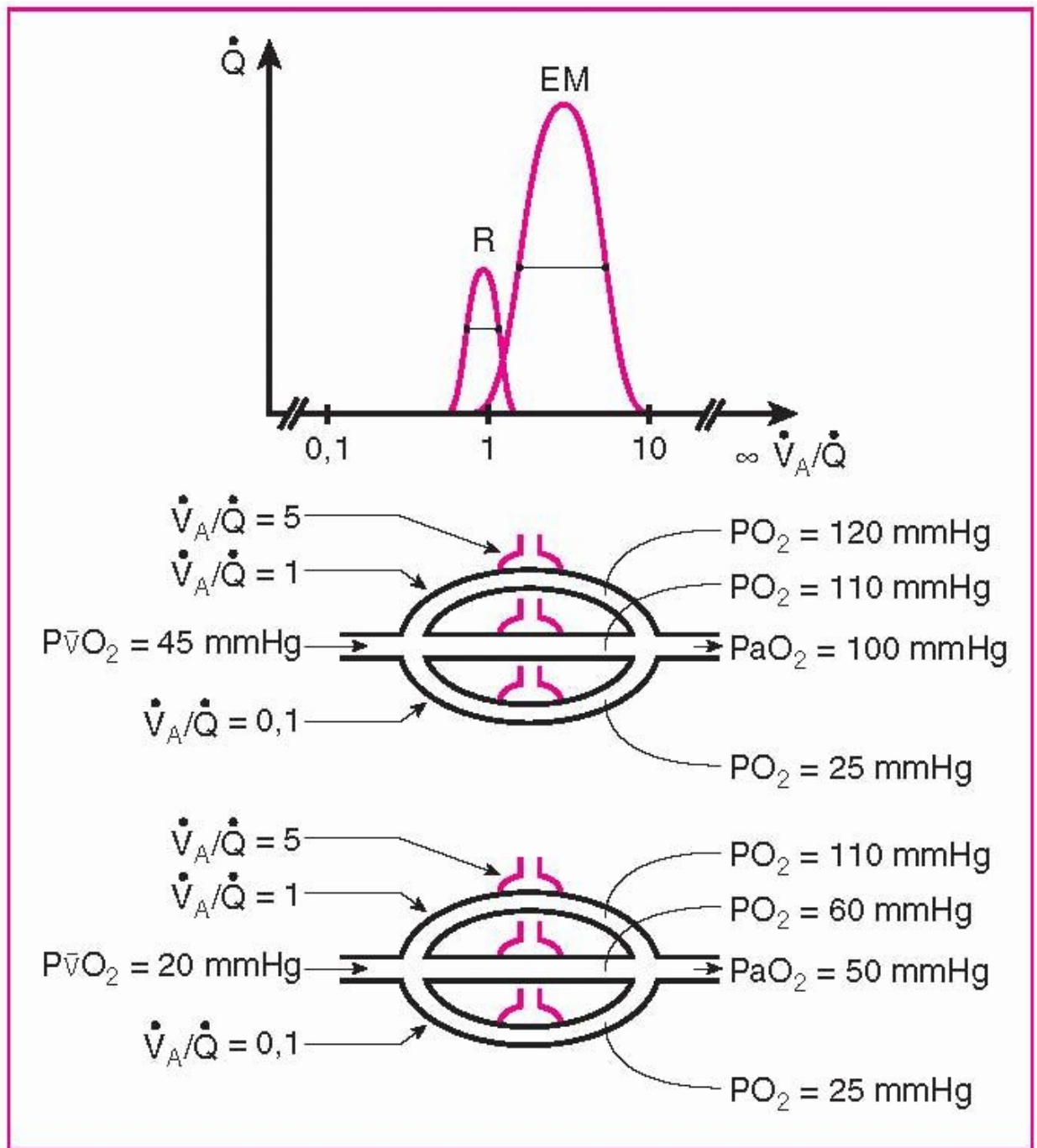


Figure 13.15 Distribution de la perfusion pulmonaire et des échanges gazeux pendant l'exercice musculaire et au repos. En haut, distribution de la perfusion pulmonaire en fonction du rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Au repos (R), l'essentiel de la perfusion pulmonaire passe dans des territoires alvéolaires ayant un rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ proche de 1. Pendant l'exercice musculaire (EM), la dispersion de la perfusion est plus grande, mais tous les rapports $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sont augmentés, du fait de l'augmentation plus importante de la ventilation comparée à la perfusion. Au milieu et en bas, la pression d'oxygène à la sortie des capillaires dépend de la pression veineuse d'oxygène à l'entrée. Pour un rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ donné, la PO_2 à la sortie est d'autant plus basse que la $P_{\bar{V}O_2}$ est basse. Par ailleurs, plus le rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ est bas, plus la PO_2 à la sortie du capillaire est basse. Ceci explique la nécessité d'augmenter

toutes les valeurs de $\dot{Q}$ pendant l'exercice musculaire, au cours duquel la P_{aO_2} peut diminuer fortement.

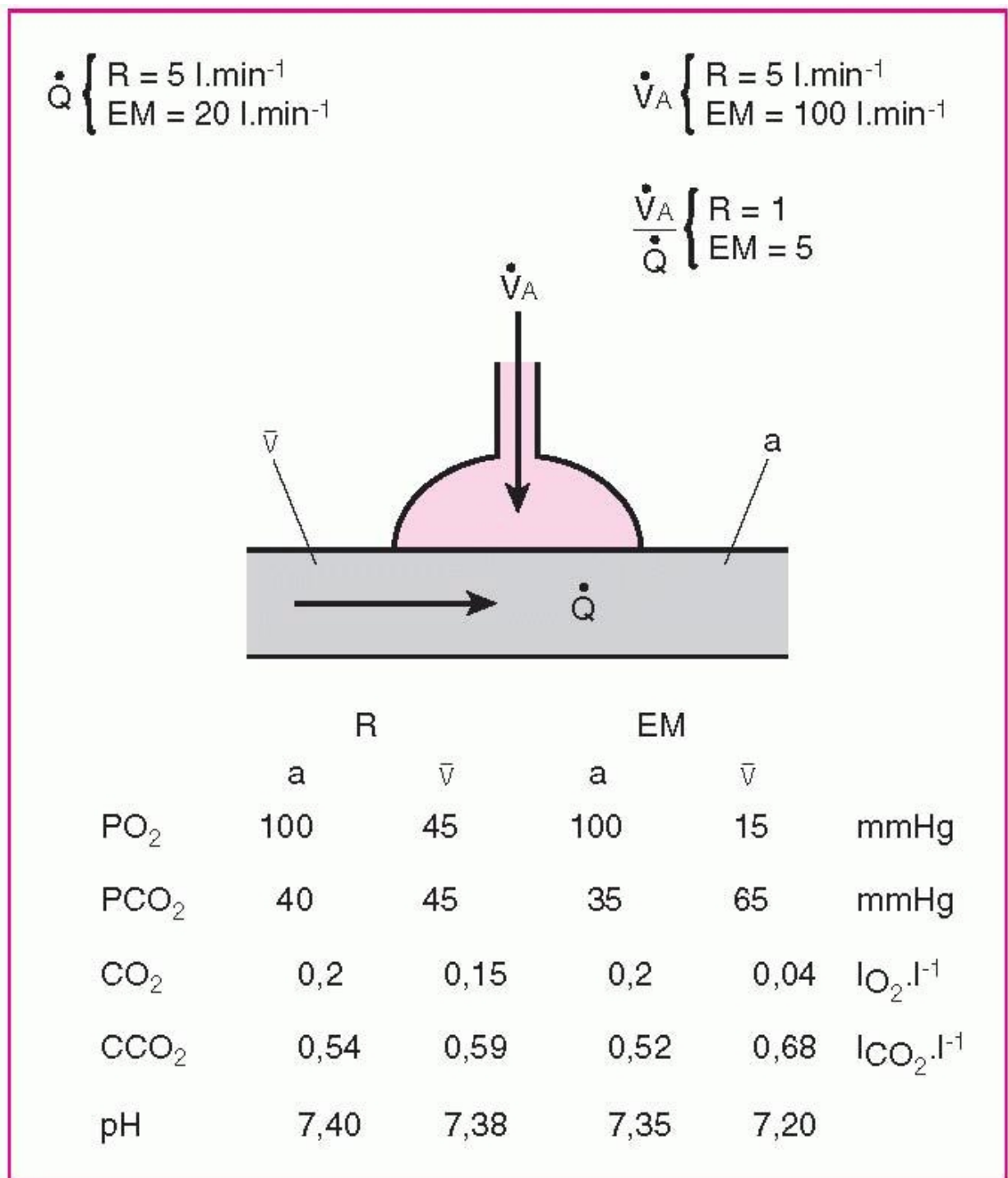


Figure 13.16 Échanges gazeux au repos (R) et pendant un exercice musculaire de forte puissance (EM). La disproportion entre l'augmentation de $\dot{V}_A$ et de $\dot{Q}$ est évidente. Noter que, contrairement à ce qui se produit au repos, il existe une différence importante de PCO_2 entre les sangs artériel et veineux mêlé.

L'augmentation du débit cardiaque augmente la vitesse circulatoire dans les capillaires pulmonaires et diminue le temps de transit du sang dans les

capillaires pulmonaires. De l'ordre d'une seconde au repos, celui-ci passe à 200 ms quand l'exercice est intense. Ce temps est toutefois suffisant pour que les pressions partielles des gaz alvéolaires et sanguins s'équilibrent. Il est donc possible, surtout pour un sujet jeune, d'atteindre O_{2max} sans diminution de SpO_2 .

Contrôle de la ventilation pendant l'exercice

Le couplage presque parfait de $\dot{V}_A$ aux dépenses métaboliques a conduit à penser que les stimulus chimiques, hypoxie, CO_2 , $[H^+]$, jouent un rôle majeur dans le contrôle de la ventilation pendant l'exercice. En fait, jusqu'au seuil ventilatoire, l'augmentation de $\dot{V}_E$ est assurée dans des conditions normoxiques et normocapniques, sans modification de $[H^+]$. Aux puissances supérieures, l'augmentation de $\dot{V}_E$ est associée à une hypocapnie, sans hypoxémie chez la plupart des individus jeunes. On admet donc actuellement que la chémosensibilité, artérielle ou centrale, intervient dans les processus de rétroaction négative, pour assurer la modulation fine des mécanismes responsables de l'augmentation de $\dot{V}_E$, qui seront décrits dans les paragraphes suivants. Aucun des mécanismes proposés pour expliquer l'hyperpnée d'exercice ne peut rendre compte à lui seul de tous les phénomènes observés. On admet donc l'intervention de plusieurs mécanismes complémentaires, la convergence des circuits nerveux impliqués sur des voies éeectrices communes empêchant chacun de ces mécanismes d'exercer la totalité de son action.

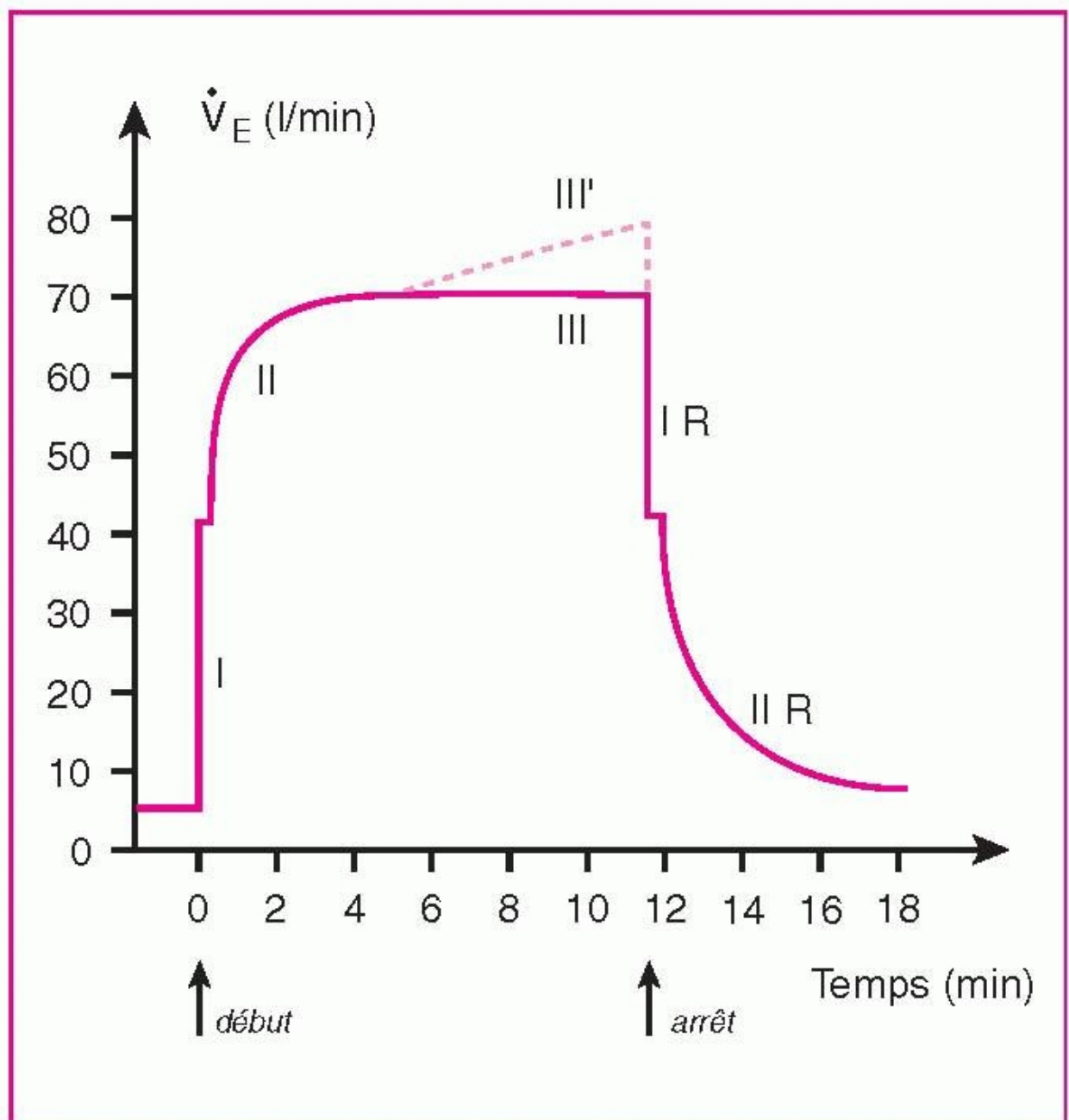


Figure 13.17 Évolution de $\dot{V}_E$ en fonction du temps, au cours d'un exercice de puissance constante, puis au cours de la récupération. Lorsque la puissance fournie est inférieure au seuil ventilatoire, $\dot{V}_E$ se stabilise jusqu'à la fin de l'exercice (III). Pour des puissances supérieures au seuil, la phase II est suivie par une augmentation progressive de $\dot{V}_E$ (III').

L'évolution de $\dot{V}_E$ en fonction du temps au cours d'un exercice de puissance inférieure à PMA permet d'identifier trois phases (I, II et III), dont chacune correspond à la mise en œuvre de mécanismes différents. De la même façon, on distingue deux phases (I R et II R) dans le retour à la normale, qui s'opère en 5-6 minutes (Fig. 13.17). La phase I est caractérisée par une brusque augmentation de $\dot{V}_E$, à laquelle participent les augmentations de f et de V_T . C'est l'accrochage ventilatoire, qui assure à lui seul environ la moitié de l'augmentation de $\dot{V}_E$ mesurée à l'état stable. Cet accrochage se manifeste dès

le début de l'exercice. Le *décrochage ventilatoire* (phase I R), image en miroir de l'accrochage, est lié à l'interruption des mécanismes responsables de l'accrochage. Ce caractère immédiat exclut l'intervention d'un facteur métabolique. Deux mécanismes nerveux agissent parallèlement: 1) *une stimulation des centres respiratoires, d'origine centrale*. La stimulation électrique des centres moteurs sous-thalamiques, situés dans la région postérieure de l'hypothalamus et les champs de Forel, détermine chez le chien des mouvements de course et, immédiatement, les réactions circulatoires et respiratoires qui leur sont associées. Ces dernières réactions subsistent après blocage des motoneurones. Elles sont donc d'origine centrale. Elles subsistent également chez l'animal décortiqué. Chez l'humain, une stimulation d'origine corticale se surajoute à ce mécanisme sous-cortical. L'évocation du mouvement par un individu immobile détermine une augmentation de son débit ventilatoire. La curarisation partielle, qui nécessite une augmentation de l'activation centrale des motoneurones pour maintenir la production de puissance mécanique, est également associée à une augmentation de $\dot{V}_E$ pour la même dépense métabolique; 2) *une stimulation d'origine périphérique*. Ce phénomène est mis en évidence par l'augmentation immédiate de $\dot{V}_E$ chez l'animal ou l'humain, lors de la mobilisation passive des articulations. Cette réaction n'est pas supprimée par l'anesthésie générale. Elle subsiste, atténuée après anesthésie locale des muscles ou des tendons concernés. Elle est en revanche supprimée par l'anesthésie combinée à ces deux niveaux. Elle est donc liée à l'activation des mécanorécepteurs musculaires et articulaires.

Pendant la phase II, l'augmentation progressive de $\dot{V}_E$, qui succède à l'accrochage, résulte en partie de la *potentialisation à court terme* (PCT) des neurones des centres respiratoires. Ce phénomène de PCT se traduit par une réponse ventilatoire supérieure à celle que laisse prévoir l'intensité d'un stimulus, en cas de stimulation prolongée, et un maintien transitoire de la réponse après l'arrêt de la stimulation. Cette PCT peut être observée lors de la stimulation prolongée des centres moteurs sous-thalamiques, chez l'animal paralysé. Cependant, la constante de temps de ce phénomène (9 s environ) fait que 90% de son effet maximal est atteint en 25 s. À ce moment, environ la moitié de l'augmentation de $\dot{V}_E$ liée à la phase II est acquise. La deuxième moitié de l'augmentation, qui s'étale sur les trois à cinq minutes suivantes, fait intervenir d'autres mécanismes: les augmentations de la température centrale et de la concentration sanguine des catécholamines, toutes deux progressives et fonctions directes de la puissance relative de l'exercice. Pour des puissances de travail modérées, ces stimulations peuvent conduire à un état stable (III). Lorsque la puissance relative est supérieure au seuil ventilatoire, le débit ventilatoire ne se stabilise pas (III'). Ce phénomène a longtemps été attribué à la stimulation des chémorécepteurs musculaires en réponse aux modifications de l'équilibre métabolique local, ainsi qu'à la stimulation des chémorécepteurs artériels par l'acidose et l'hyperkaliémie qui lui est associée. En fait, l'aggravation des perturbations métaboliques locales, par la pose d'un garrot à la racine d'un membre en activité, n'augmente pas le débit ventilatoire. Cela fait douter de l'intervention des chémorécepteurs musculaires. Par ailleurs, l'intervention des chémorécepteurs artériels est également exclue: au cours d'un exercice, les manipulations qui déterminent une augmentation de $[H^+]$ ou

de la kaliémie n'augmentent pas notablement l'hyperpnée. Inversement, l'exclusion fonctionnelle des chémorécepteurs artériels d'un animal présentant, au cours d'un exercice, des valeurs élevées de $[H^+]$ et de $[K^+]$ ne diminue pas l'hyperventilation. Le mécanisme le plus probable est l'augmentation progressive de l'activation des formations motrices corticales, nécessaire pour compenser la diminution de la réponse musculaire périphérique, sous l'influence de la fatigue.

En résumé, les réactions respiratoires et cardiovasculaires sont de deux types: réactions nerveuses centrales, très rapides, qui anticipent sur la demande métabolique et mettent l'individu dans une situation d'hypervigilance, et réactions plus lentes qui maintiennent les grandeurs réglées dans des limites étroites.

Retour au début

FATIGUE MUSCULAIRE

La fatigue musculaire est définie comme *l'incapacité à développer la force programmée*. Lorsque les mouvements sont réalisés contre une résistance constante, ce qui est le cas le plus fréquent, la fatigue survient à cause d'une diminution de la vitesse de contraction. Très souvent, faute de pouvoir identifier ces éléments, on définit la fatigue au cours des mouvements dynamiques, comme *l'incapacité à fournir la puissance programmée*. À ces modifications fonctionnelles du muscle, sont associées des modifications comportementales, plus difficiles à analyser, car influencées par l'état affectif et l'éducation de l'individu. Enfin, la répétition quotidienne d'exercices physiques importants, imposées par les méthodes d'entraînement actuelles, peut entraîner pendant plusieurs semaines une incapacité à fournir des niveaux de force ou de puissance habituels. On parle alors de *surentraînement*.

Manifestations mécaniques de la fatigue musculaire

Au niveau d'une fibre musculaire isolée, soumise à une série de stimulations téaniques brèves et rapprochées, tout comme au niveau d'un muscle stimulé de façon répétitive par l'intermédiaire de son nerf moteur, la fatigue se manifeste par une diminution de la vitesse de raccourcissement, une diminution de la force maximale et surtout un ralentissement très net du relâchement. Par ailleurs, les fibres de type II sont plus rapidement fatigables que celles de type I; ceci se traduit par une diminution de la vitesse optimale (Fig. 13.18). La fatigabilité d'un groupe musculaire est quantifiée empiriquement, par mesure de la rapidité de décroissance de la performance au cours d'une série de contractions maximales.

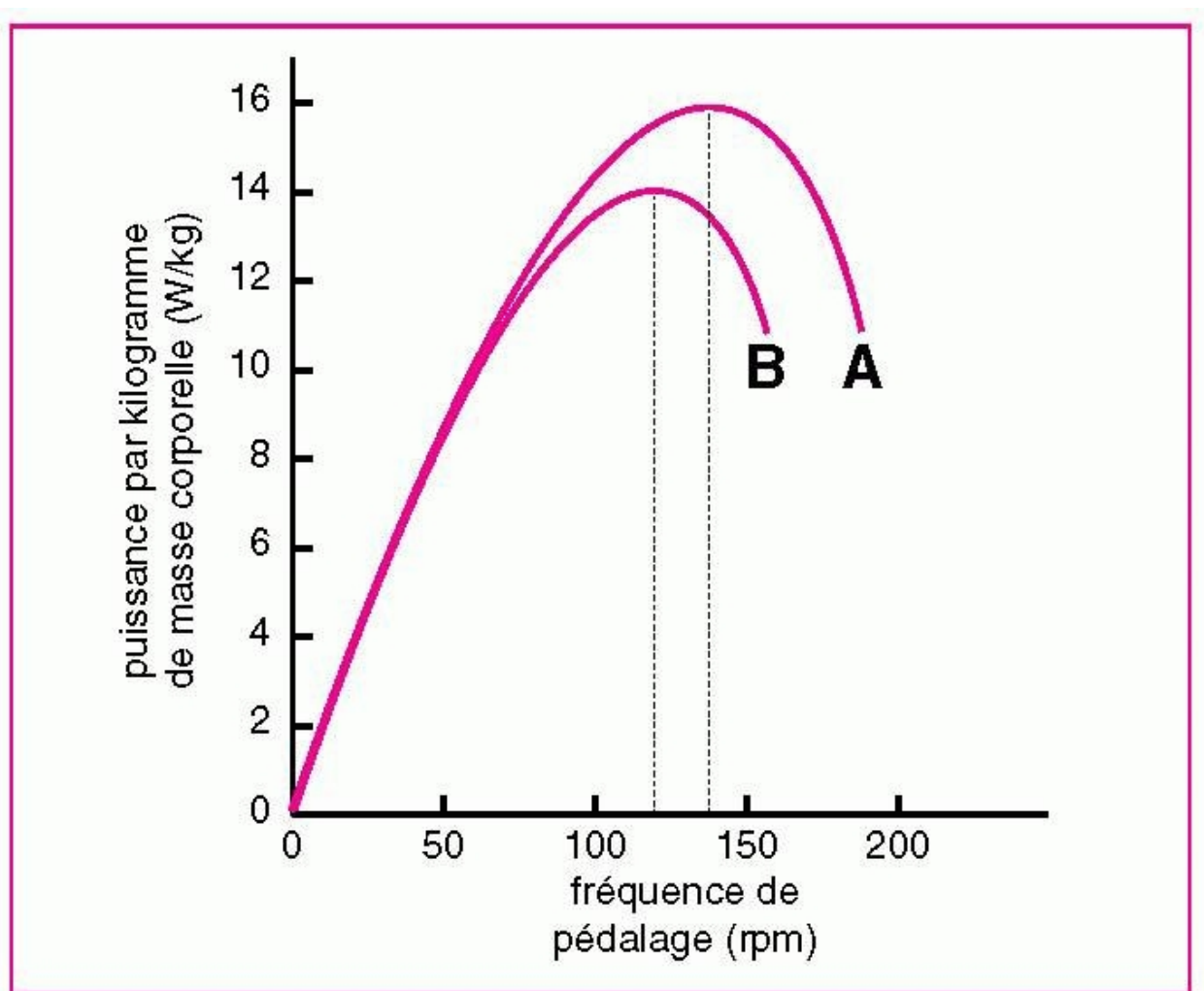


Figure 13.18 Évolution de la puissance fournie au cours d'un exercice intense sur bicyclette, avant (A) et après (B) une série de sprints. La diminution de la puissance maximale est proportionnelle à celle de la vitesse optimale.

Les sites impliqués

La réalisation d'une contraction musculaire implique la mise en œuvre de toute une chaîne, depuis les centres nerveux supérieurs jusqu'aux myofibrilles. Chacun de ses éléments peut être impliqué, à un degré différent en fonction de l'activité fournie. Quatre d'entre eux sont plus fréquemment impliqués dans la fatigue. 1) Les motoneurones, dont la fréquence d'émission diminue progressivement; 2) le sarcolemme, dont le potentiel de repos diminue, et au niveau duquel les potentiels d'action, moins intenses, sont transmis moins rapidement; 3) le réticulum sarcoplasmique, au niveau duquel il existe une diminution de libération et de recaptation du Ca_{2+} , entraînant un ralentissement de la contraction et du relâchement des fibres musculaires; 4) enfin, les myofibrilles elles-mêmes peuvent être le siège de lésions, comme le montre la diminution de la force maximale observée après des exercices intenses et/ou prolongés. C'est ce déficit lié à la lésion de fibres qui persiste le plus longtemps, pendant plusieurs jours, bien après que les perturbations observées au niveau des autres sites aient disparu.

Les mécanismes mis en jeu

Plusieurs mécanismes interviennent conjointement, et certains au niveau de plusieurs sites; leur importance relative dépend de la nature de l'activité qui conduit à la fatigue. 1) La diminution de la fréquence d'émission des influx par les motoneurones est liée d'une part, à une diminution de la stimulation centrale; ce phénomène peut être atténué (ou accentué) par une émotion ou une stimulation intercurrente. Au cours de l'exercice de longue durée, l'hypoglycémie amplifie ce phénomène; d'autre part des influx originaires du muscle lui-même, véhiculés par les fibres des groupes III et IV, inhibent progressivement le motoneurone. 2) L'augmentation de la concentration en K^+ dans le liquide extracellulaire à proximité des muscles en activité est sans doute responsable des perturbations du fonctionnement du sarcolemme; il est cependant possible que ce déséquilibre ionique soit lui-même la conséquence d'un défaut d'approvisionnement en ATP des pompes Na-K membranaires. 3) L'abaissement du pH intramusculaire est jusqu'à présent le mécanisme le mieux identifié; il perturbe différentes étapes des filières métaboliques de resynthèse de l'ATP, l'activité ATPasique de la myosine, la libération et la recaptation du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique et sa fixation sur la troponine. Ce mécanisme n'intervient que lorsque la glycolyse anaérobie est impliquée de façon importante. 4) La déplétion des réserves de glycogène intervient parfois au cours d'exercices modérément intenses (70-90% de PMA), mais de très longue durée. La présence locale de glycogène ne semble indispensable à la libération du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique. La déplétion glycogénique découple donc la contraction de l'excitation. L'hypoglycémie généralement associée à cette déplétion, exerce simultanément des effets centraux. 5) Les lésions des myofibrilles peuvent être dues aux contraintes mécaniques qui leur sont imposées; on constate en particulier que leurs manifestations (diminution de la force maximale et courbatures) sont plus marquées après des exercices excentriques, qui induisent de faibles intensités métaboliques mais soumettent le muscle à des tensions élevées. Elles peuvent également être dues, après des exercices prolongés, à l'action des enzymes protéolytiques et des superoxydes libérés sous l'influence de l'augmentation de la concentration en Ca^{2+} dans le cytoplasme des muscles en activité.

Leur apparition et disparition dans le temps est différent pour chacun de ces mécanismes. Les phénomènes métaboliques locaux peuvent se manifester après quelques secondes d'activité très intense; leur disparition nécessite quelques dizaines de secondes. L'hypoglycémie, qui apparaît généralement après plusieurs dizaines de minutes d'exercice, peut être corrigée en quelques minutes. Enfin, la déplétion des réserves musculaires de glycogène ou les lésions des myofibrilles, d'installation plus lente, ne disparaissent qu'après plusieurs heures, voire plusieurs jours de récupération.

La fatigue se manifeste, au niveau d'un muscle ou d'un groupe musculaire, par l'incapacité à développer la force programmée dans le cadre d'un mouvement. Chaque élément de la chaîne permettant la production d'un travail mécanique à partir de la programmation d'un ordre moteur peut être impliqué à des degrés variables en fonction de l'intensité de l'exercice fourni. Les perturbations de largage et de recaptation du Ca^{2+} par le réticulum

sarcoplasmique représentent un facteur commun à la plupart des situations de fatigue musculaire.

Retour au début

Questions

1. Quand une fibre musculaire squelettique se raccourcit,

[A] la longueur des sarcomères de ses myofibrilles reste constante

[B] la longueur des bandes A diminue

[C] la longueur des bandes I diminue

[D] la longueur des zones H reste constante.

Afficher la réponse

1. La réponse est C. Le raccourcissement de la fibre musculaire est le reflet du raccourcissement de chacun de ses sarcomères. Au niveau de chacun d'entre eux, se produit le rapprochement des filaments d'actine d'orientations opposées et celui des disques Z sur lesquels ils s'insèrent, sans modification de la longueur des filaments de myosine. Ceci se traduit par une diminution de la longueur des bandes I et des zones H, sans modification de la longueur des bandes A.

2. Au cours de l'interaction des filaments d'actine et myosine, l'augmentation de la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} est directement responsable:

[A] du changement de configuration des molécules de troponine,

[B] du changement de position des filaments de tropomyosine,

[C] de la formation de l'actomyosine,

[D] du changement d'orientation des têtes de myosine,

[E] de la séparation entre les têtes de myosine et les molécules d'actine.

Afficher la réponse

2. La réponse est A. C'est lorsque la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} augmente, que les molécules de troponine changent de configuration. Ceci détermine un changement de la position des filaments de tropomyosine, qui découvre les sites actifs des filaments d'actine. L'interaction des molécules d'actine et de myosine est sous la dépendance de l'hydrolyse d'ATP, ou des changements de concentration de ses produits de dégradation. (ADP, P_i).

3. Les isoformes de type II des chaînes lourdes de myosine

[A] présentent une activité ATPasique plus faible que celles des isoformes de type I,

[B] sont présentes dans le myocarde,

[C] sont majoritairement présentes dans les fibres musculaires à contraction

lente,

[D] sont produites par les mêmes gènes que les enzymes du métabolisme oxydatif,

[E] sont produites par des gènes dont l'expression est favorisée par la stimulation mécanique des noyaux de la fibre musculaire.

Afficher la réponse

3. La réponse est E. Toutes les autres réponses concernent les isoformes de type I.

4. L'un des phénomènes qui interviennent au niveau de la fibre musculaire striée lors du couplage Excitation-Contraction, est contrôlé par les variations de la concentration cytoplasmique du Ca^{2+} . Il s'agit de:

[A] la dépolarisation du sarcolemme,

[B] la dépolarisation du système tubulaire,

[C] la transmission de l'excitation, du système tubulaire au réticulum sarcoplasmique,

[D] le changement de configuration de la troponine,

[E] la recaptation du Ca^{2+} cytoplasmique par le réticulum sarcoplasmique.

Afficher la réponse

4. La réponse est D. Les trois premiers phénomènes sont des phénomènes électriques membranaires ou sont sous leur dépendance. Les pompes qui recaptent le Ca^{2+} du cytoplasme sont Mg-ATP dépendantes.

5. Dans les conditions normales, la vitesse optimale de raccourcissement d'un groupe musculaire,

[A] est plus élevée en cas de contraction excentrique,

[B] est la vitesse de raccourcissement pour laquelle le produit: (force $\times$ vitesse de raccourcissement) atteint sa valeur maximale,

[C] est indépendante de la proportion de fibres à contraction lente et rapide dans le groupe concerné,

[D] est augmentée par la fatigue musculaire

Afficher la réponse

5. La réponse est B. La réponse A est incohérente: il n'y a pas de raccourcissement musculaire pendant la contraction excentrique. La vitesse optimale augmente avec la proportion de fibres à contraction rapide, et diminue avec la fatigue musculaire.

6. Lors d'un programme d'entraînement de la force musculaire, poursuivi

pendant plus de 12 semaines,

[A] l'augmentation de la force ne se manifeste qu'à partir de la quatrième semaine,

[B] l'augmentation initiale de la force est surtout due à l'augmentation de volume du muscle,

[C] l'intensité de l'activation nerveuse des fibres musculaires augmente régulièrement pendant toute la durée de l'entraînement,

[D] en cas d'entraînement unilatéral, la force maximale isométrique du côté opposé peut être augmentée de plus de 50 %,

[E] l'augmentation de la force n'est pas influencée par la concentration plasmatique en testostérone.

Afficher la réponse

6. La réponse est D. Il s'agit de l'entraînement croisé, lié avant tout à l'augmentation d'intensité de l'activation nerveuse. Du côté entraîné, on note dès la fin de la première semaine une augmentation de la force maximale isométrique, due principalement à l'augmentation de l'activation nerveuse. L'augmentation du volume musculaire se manifeste plus tardivement. Elle est d'autant plus importante que la concentration plasmatique en testostérone est élevée.

7. Au niveau de la fibre musculaire striée, la glycolyse anaérobie,

[A] se déroule exclusivement au niveau des mitochondries,

[B] contribue à la resynthèse de l'ATP, à partir de la sixième seconde de l'exercice,

[C] est mise en jeu exclusivement lors des exercices musculaires intenses,

[D] assure la resynthèse de trois molécules d'ATP par unité glucosyle dégradée,

[E] est surtout sollicitée lors de l'activation des fibres musculaires de type I

Afficher la réponse

7. La réponse est D. La glycolyse anaérobie commence à se manifester de façon sensible dès la première seconde d'un exercice intense. Elle est contrôlée par des enzymes cytoplasmiques; elle intervient préférentiellement au niveau des fibres à contraction rapide. Celle-ci sont sollicitées au cours d'exercices d'intensité modérée, mais la concentration sanguine en lactate reste basse car le lactate produit est immédiatement oxydé au niveau des fibres à capacité oxydative élevée.

8. La consommation maximale d'oxygène, O_{2max} , mesurée au cours d'un exercice,

[A] est généralement limitée par le débit cardiaque maximal,

[B] dans un groupe homogène d'individus, est directement proportionnelle à la masse corporelle des individus,

[C] est directement fonction de la masse musculaire mise en jeu,

[D] à même niveau d'entraînement, est la même pour les individus des deux sexes,

[E] n'est pas influencée par la pression de l'oxygène dans l'air inhalé.

Afficher la réponse

8. La réponse est A. La consommation maximale d'oxygène n'est limitée par la masse musculaire mise en jeu que lorsque celle-ci est inférieure aux 2/3 de la masse musculaire totale. Étudiée à l'échelle d'un groupe homogène, elle est proportionnelle à la masse corporelle, élevée à la puissance 2/3 (sans qu'il y ait de rapport direct avec la constatation précédente). Pour le même niveau d'entraînement, elle est inférieure chez la femme.

9. Pour assurer la resynthèse de l'ATP hydrolysé lors de sa contraction, le muscle peut utiliser un ou plusieurs substrats:

[A] les lipides exclusivement,

[B] les protéides, en proportion d'autant plus élevée que l'exercice est plus intense,

[C] les lipides, en proportion d'autant plus élevée que l'exercice est plus intense,

[D] pour un exercice d'intensité donnée, il fait d'autant plus appel aux glucides qu'il est plus entraîné à l'exercice de longue durée,

[E] Pour un exercice d'intensité submaximale, il fait d'autant plus appel aux glucides que ses réserves de glycogène sont plus abondantes.

Afficher la réponse

9. La réponse est E. Le muscle fait d'autant plus appel aux glucides que l'exercice est plus intense. Il utilise exclusivement des glucides à partir de 95% de la puissance maximale aérobie en moyenne. Pour un exercice d'intensité submaximale donnée, la participation des lipides au métabolisme énergétique augmente sous l'influence de l'entraînement à l'exercice de longue durée et/ou de la prolongation de l'exercice. La participation des protéides ne dépasse 5% de l'apport énergétique qu'après au moins deux heures d'exercice.

10. Le principal mécanisme responsable de la fatigue musculaire est:

[A] la diminution de la fréquence des influx au niveau des motoneurones impliqués,

[B] la diminution de l'excitabilité du sarcolemme et du système tubulaire,

[C] les perturbations de largage et de recaptation du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique,

[D] l'abaissement du pH musculaire,

[E] la déplétion des réserves musculaires de glycogène.

Afficher la réponse

10. Aucune réponse n'est correcte. Chacun des mécanismes cités peut apparaître comme le principal responsable de la fatigue musculaire, suivant les conditions d'intensité et de durée de l'exercice, l'engagement personnel de celui qui le fournit, et l'état initial des réserves de glycogène. Cependant le mécanisme C est commun à une grande partie des situations qui conduisent à la fatigue musculaire.

Retour au début

Réponses

1. La réponse est C. Le raccourcissement de la fibre musculaire est le reflet du raccourcissement de chacun de ses sarcomères. Au niveau de chacun d'entre eux, se produit le rapprochement des filaments d'actine d'orientations opposées et celui des disques Z sur lesquels ils s'insèrent, sans modification de la longueur des filaments de myosine. Ceci se traduit par une diminution de la longueur des bandes I et des zones H, sans modification de la longueur des bandes A.

2. La réponse est A. C'est lorsque la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} augmente, que les molécules de troponine changent de configuration. Ceci détermine un changement de la position des filaments de tropomyosine, qui découvre les sites actifs des filaments d'actine. L'interaction des molécules d'actine et de myosine est sous la dépendance de l'hydrolyse d'ATP, ou des changements de concentration de ses produits de dégradation. (ADP, Pi).

3. La réponse est E. Toutes les autres réponses concernent les isoformes de type I.

4. La réponse est D. Les trois premiers phénomènes sont des phénomènes électriques membranaires ou sont sous leur dépendance. Les pompes qui recaptent le Ca^{2+} du cytoplasme sont Mg-ATP dépendantes.

5. La réponse est B. La réponse A est incohérente: il n'y a pas de raccourcissement musculaire pendant la contraction excentrique. La vitesse optimale augmente avec la proportion de fibres à contraction rapide, et diminue avec la fatigue musculaire.

6. La réponse est D. Il s'agit de l'entraînement croisé, lié avant tout à l'augmentation d'intensité de l'activation nerveuse. Du côté entraîné, on note dès la fin de la première semaine une augmentation de la force maximale isométrique, due principalement à l'augmentation de l'activation nerveuse. L'augmentation du volume musculaire se manifeste plus tardivement. Elle est d'autant plus importante que la concentration plasmatique en testostérone est élevée.

7. La réponse est D. La glycolyse anaérobie commence à se manifester de façon sensible dès la première seconde d'un exercice intense. Elle est

contrôlée par des enzymes cytoplasmiques; elle intervient préférentiellement au niveau des fibres à contraction rapide. Celle-ci sont sollicitées au cours d'exercices d'intensité modérée, mais la concentration sanguine en lactate reste basse car le lactate produit est immédiatement oxydé au niveau des fibres à capacité oxydative élevée.

8. La réponse est A. La consommation maximale d'oxygène n'est limitée par la masse musculaire mise en jeu que lorsque celle-ci est inférieure aux 2/3 de la masse musculaire totale. Étudiée à l'échelle d'un groupe homogène, elle est proportionnelle à la masse corporelle, élevée à la puissance 2/3 (sans qu'il y ait de rapport direct avec la constatation précédente). Pour le même niveau d'entraînement, elle est inférieure chez la femme.

9. La réponse est E. Le muscle fait d'autant plus appel aux glucides que l'exercice est plus intense. Il utilise exclusivement des glucides à partir de 95% de la puissance maximale aérobie en moyenne. Pour un exercice d'intensité submaximale donnée, la participation des lipides au métabolisme énergétique augmente sous l'influence de l'entraînement à l'exercice de longue durée et/ou de la prolongation de l'exercice. La participation des protéides ne dépasse 5% de l'apport énergétique qu'après au moins deux heures d'exercice.

10. Aucune réponse n'est correcte. Chacun des mécanismes cités peut apparaître comme le principal responsable de la fatigue musculaire, suivant les conditions d'intensité et de durée de l'exercice, l'engagement personnel de celui qui le fournit, et l'état initial des réserves de glycogène. Cependant le mécanisme C est commun à une grande partie des situations qui conduisent à la fatigue musculaire.

[Retour au début](#)

Chapitre 14 Adaptations

Hervé Guénard

Jean-René Lacour

GÉNÉRALITÉS

Quelles que soient les circonstances imposées par son activité ou son environnement, l'organisme cherche à conserver certaines de ses caractéristiques fonctionnelles constantes (pression artérielle, volémie, glycémie, calcémie, pH, etc.), alors que d'autres caractéristiques peuvent varier dans le même temps de façon considérable (débit cardiaque, entrées d'eau, entrées alimentaires, etc.). Cette *homéostasie*, dont Claude Bernard a mis en lumière toute l'importance, est nécessaire au fonctionnement cellulaire.

Homéostasie et système de régulation

Le concept d'homéostasie implique l'existence de *systèmes de régulation*. La figure 14.1 représente l'un de ces systèmes. La grandeur réglée est comparée à une valeur de consigne déterminée par l'organisme. Cette valeur peut être fixe (système dit régulateur) ou variable (système suiveur). En biologie, des exemples de ces deux types de système sont nombreux. La calcémie, la kaliémie sont intégrées dans des systèmes régulateurs. La PaCO_2 , la pression artérielle sont des grandeurs réglées à l'intérieur d'un système suiveur, ces grandeurs variant plus ou moins au gré des conditions de vigilance. L'écart entre la valeur éeective et la valeur de consigne de la grandeur réglée va déterminer la réponse d'un système dit réglant ou éeecteur. Les régulations home méostatiques se font par rétroaction négative, de telle façon que l'écart soit minimisé. La sortie du système réglant est constituée par un débit de substance ($\dot{m}$) ou d'énergie ($\dot{W}$) ajustéen fonction de l'écart. Ce débit va s'ajouter à un débit massique de substance ($\dot{m}_e$) ou d'énergie ($\dot{W}_e$), extérieur au système de régulation. $\dot{m}_e$ et $\dot{m}$ (ou $\dot{W}_e$ et $\dot{W}$) s'ajoutent algébriquement pour former l'entrée du système réglé. Le système régléest forméde l'ensemble des caractéristiques du système de régulation qui permettent de déterminer la grandeur réglée. Si la grandeur réglée est une concentration (C), la masse de la substance (m) dans son espace de diffusion (Q) va déterminer C:

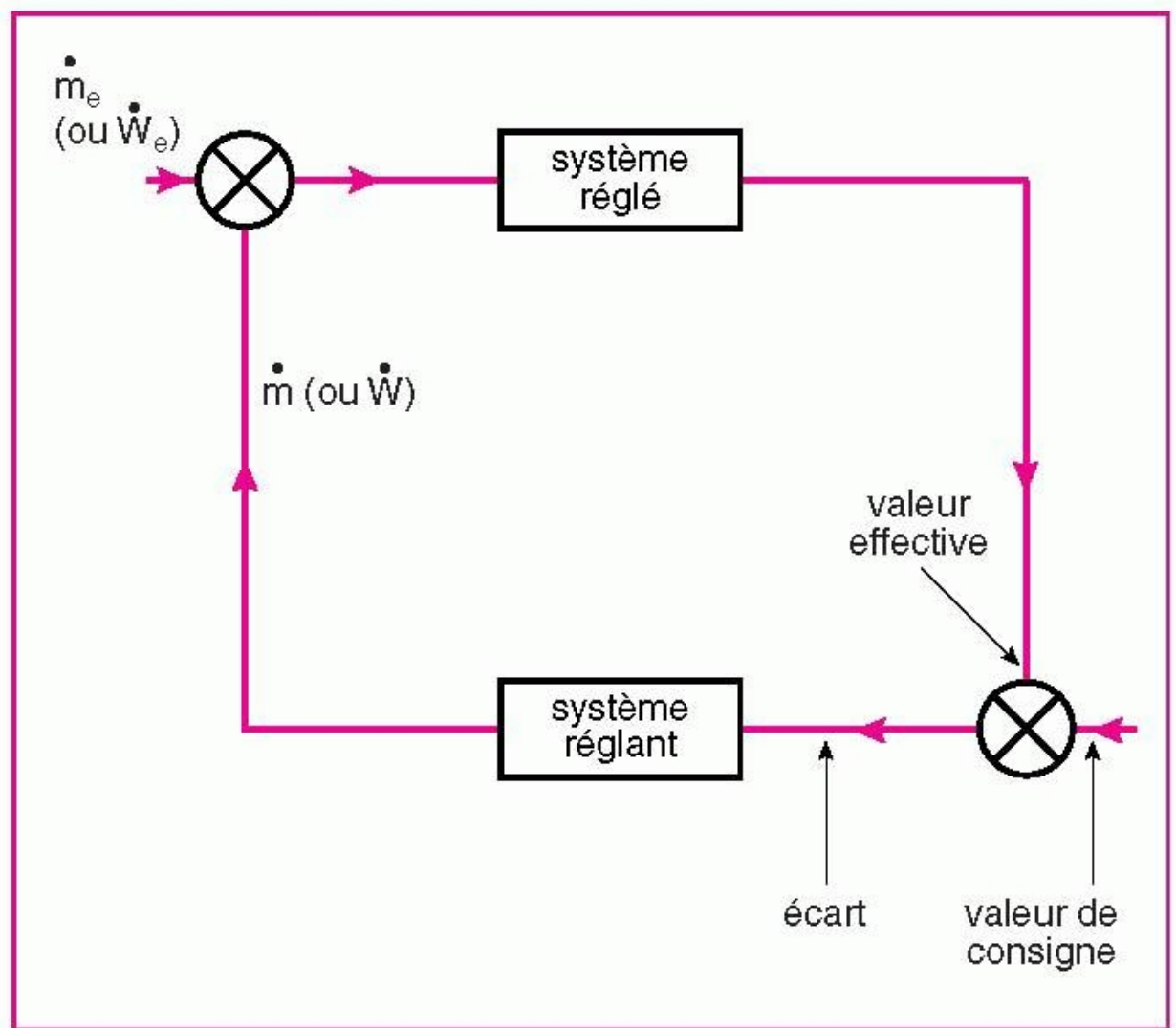


Figure 14.1 Système de régulation en rétroaction négative.

$$C = m/Q$$

Ce système bouclé peut subir des perturbations qui viennent modifier sa stabilité. Schématiquement, les perturbations peuvent porter directement sur les caractéristiques mêmes de la régulation, et sont alors internes au système. Par exemple, dans le cas d'une régulation portant sur la concentration d'une substance, une modification de la masse de la substance ou de l'espace de diffusion sont des perturbations internes du système. D'autres sont extérieures au système et peuvent parfois être contradictoires. Par exemple, la régulation de la volémie et celle de l'osmolarité peuvent être concurrentes, dans la mesure où, leur effecteur étant le même (réabsorption d'eau sous l'action de l'hormone antidiurétique), l'un des systèmes peut demander l'augmentation de la réabsorption d'eau, l'autre sa diminution. Dans ce cas, l'un des systèmes est prévalent et perturbe l'autre. Le changement de la pression partielle d'O₂ en altitude est un autre exemple de perturbation extérieure qui porte ici sur le système de régulation de la respiration.

Réactions adaptatives

Les réactions provoquées par une perturbation sont dites adaptatives quand elles tendent à minimiser l'effet de la perturbation. Ces réactions peuvent être purement biologiques, mais aussi comportementales, culturelles et technologiques. Les réactions adaptatives de l'homme au froid fournissent un exemple de cette pluralité. Le froid entraîne des réactions biologiques d'augmentation de la thermogenèse (frisson), de diminution de la thermolyse (vasoconstriction cutanée, épaississement de l'écorce thermique). Mais, simultanément, l'homme ou l'animal a un comportement plus ou moins évolué qui lui permet de minimiser ces pertes (recroquevillement) ou d'augmenter sa thermogenèse (exercice musculaire). Ces réactions revêtent un aspect culturel dans la mesure où elles peuvent être déclenchées par anticipation sur le refroidissement lui-même. La connaissance, plus ou moins développée, que l'homme a de son milieu permet donc une réponse plus précoce à la situation. Simultanément, cette connaissance fera rechercher des solutions technologiques (vêtement, abri, etc.). Ces réactions adaptatives sont particulièrement développées chez les peuples soumis à des conditions climatiques froides. C'est ainsi que les Eskimos ont développé une technologie de lutte qui leur est propre.

Les réactions biologiques sont de deux types: soit elles mettent en jeu le schéma de régulation en rétroaction négative, et c'est alors la variation de l'écart qui déclenche la réaction adaptative; soit elles précèdent totalement la variation de la grandeur réglée (réactions de précession).

La variation de l'écart peut faire intervenir l'effecteur du système réglant, plus ou moins rapidement et précisément selon sa réponse qui peut être:

- proportionnée à l'écart (système proportionnel);
- retardée, la réponse étant fonction de l'intégrale de l'écart; la réponse est alors amortie (système intégral);
- anticipée, la réponse étant fonction de la dérivée de l'écart (système dérivé).

Chacun de ces systèmes a ses avantages: le dernier est très rapide mais peu exact, le second très lent mais exact. Un bon système de régulation comprendra en fait au moins deux de ces trois possibilités, ce qui est le cas de la plupart des systèmes biologiques.

Les réactions de précession sont des *réactions associatives, programmées par le cortex cérébral* en réponse à une situation donnée. Elles permettent une réponse parfois très rapide, sans laquelle l'organisme se trouverait peut-être transitoirement en difficulté. L'exercice musculaire en fournit quelques exemples. Les réactions ventilatoires et cardiovasculaires apparaissent en effet avant que la composition du sang artériel ou veineux ne soit modifiée du fait du changement de métabolisme.

Une exposition prolongée à un environnement particulier peut entraîner à la longue des modifications fonctionnelles, voire anatomiques. C'est ainsi que certains poissons de rivière se trouvant brutalement enfermés dans un milieu sans lumière, à la suite d'un éondrement de terrain par exemple, se sont adaptés à ce nouveau milieu et ont développé leurs perceptions non visuelles

pour subsister (poissons cavernicoles). L'œil devenant inutile, cet organe s'est atrophié et cette caractéristique s'est à la longue transmise à la descendance. Au sein de différentes espèces, cette adaptivité peut se manifester par une variation continue des caractéristiques morphologiques avec le climat. La taille augmente quand la température moyenne de l'habitat diminue (loi de Bergman, 1847). En effet, dans ces conditions, le rapport surface/poids diminue, ce qui permet une réduction relative de la thermolyse. Par ailleurs, la forme de l'animal, qui tend à être sphérique en milieu froid, tend au contraire au développement des surfaces en milieu chaud (membres, oreilles, nez, queue) (règle d'Allen, 1877). Cette règle a la même finalité que la loi de Bergman. Chez l'homme, des adaptations aussi caricaturales ne semblent pas exister. Les habitants de l'Himalaya semblent toutefois avoir développé une adaptation à l'altitude qui ne s'observe pas chez les Amérindiens vivant dans les Andes, à la même altitude. Cette différence serait liée à l'insertion très ancienne des populations himalayennes en altitude; elles auraient eu le temps de développer une *adaptation génétique* à l'altitude. Celle-ci résulterait, dans l'optique évolutionniste de Darwin, d'une sélection naturelle, les individus les plus adaptables au milieu se perpétuant mieux, du fait d'une mortalité plus faible et d'une fécondité plus élevée. On peut citer d'autres exemples de cette adaptation génétique: le faible apport alimentaire de certaines régions africaines aurait sélectionné une population de petite taille ayant un morphotype maigre; dans l'adaptation au froid, certaines peuplades ayant des réactions technologiques peu importantes abandonnent franchement leur homéothermie la nuit, ce qui leur évite une réaction biologique de lutte contre le froid. Dans une certaine mesure, la règle d'Allen peut s'appliquer à l'homme; le faciès mongoloïde, aux traits peu saillants, serait une marque d'adaptation au climat froid qui régnait au nord-est de la Chine lorsque cette population était en plein développement.

À côté de cette adaptation génétique existent des *adaptations fonctionnelles* qui peuvent se faire plus ou moins rapidement au cours de la vie même de l'individu. Ces adaptations sont caractérisées par des modifications biochimiques, histologiques et parfois morphologiques. L'*acclimatation* est une adaptation fonctionnelle plus ou moins rapide survenant au cours de la vie de l'individu en réponse à une modification environnementale complexe: vie en altitude, vie dans un milieu climatique désertique, passage d'une vie sédentaire à une vie active. L'acclimatation survenant pendant la croissance peut entraîner un développement particulier de l'enfant. C'est ainsi que les enfants vivant en altitude développent parfois une morphologie thoracique particulière, le diamètre antéropostérieur du thorax étant beaucoup plus grand que chez les individus de même ethnie vivant au niveau de la mer.

L'*acclimatement* ne concerne que l'adaptation à une perturbation environnementale unique. Il s'agit en général d'une situation expérimentale.

Réactions adaptatives inappropriées

La finalité de l'adaptation fonctionnelle est de réduire l'effet perturbateur de la modification environnementale. Mais parfois, l'organisme se trompe car il ne discrimine pas bien les perturbations. C'est ainsi qu'il confond l'hypoxie

anémique, perturbation interne du système de régulation de la concentration en O_2 , et l'hypoxie d'altitude, perturbation externe du système de régulation de la Pao_2 . Dans ces deux cas, la concentration en oxygène est basse mais, dans le premier, la Pao_2 est normale et la concentration en hémoglobine basse, alors que dans le second, la Pao_2 est basse et la concentration en hémoglobine normale (voir chapitre « Respiration »). Dans les deux cas, la sécrétion d'érythropoïétine va augmenter la concentration en globules rouges par stimulation de l'érythropoïèse, ce qui ramènera l'anémique à une situation normale, mais ne corrigera pas l'abaissement de la Pao_2 de l'homme en altitude qui sera, de plus, devenu polyglobulique. Dans cet exemple, des perturbations sans point commun réel (anémie, altitude), entraînent la même réaction adaptative.

Dans certains cas, la réaction adaptative dépasse même son but. C'est ainsi que la polyglobulie d'altitude peut devenir excessive et s'accompagner de perturbations fonctionnelles liées à l'augmentation de la viscosité du sang. La réaction à la perturbation est alors complètement «désadaptée» et peut avoir des conséquences pathologiques. L'ensemble des réactions désadaptées, par excès de correction, porte le nom d'hyperexis.

Le tableau 14.1 rassemble les différentes modalités de l'adaptation de l'individu à une perturbation environnementale.

L'homéostasie, qui désigne la constance de certaines caractéristiques de l'organisme, est basée sur l'existence de systèmes de régulation en rétroaction négative. Ces régulations peuvent être perturbées, provoquant des réactions adaptatives tendant à minimiser l'effet des perturbations. Les réactions adaptatives peuvent être purement biologiques mais aussi comportementales, culturelles et technologiques. Les réactions peuvent anticiper l'effet de la perturbation par des mécanismes qui associent à une perturbation donnée une réaction anticipatrice qui peut être consciente (culturelle technologique) ou inconsciente (réaction associative).

Ces réactions adaptatives peuvent avoir un caractère génétique, en particulier en ce qui concerne l'environnement climatique de l'homme ou un caractère fonctionnel, la perturbation induisant au cours de la vie de l'individu des modifications biologiques sans modification génétique. L'acclimatation désigne l'adaptation fonctionnelle à une modification environnementale complexe. L'acclimatement ne concerne qu'une perturbation unique.

Les réactions qualifiées d'adaptatives peuvent dépasser leur but; elles peuvent parfois être aussi inappropriées.

Retour au début

EXERCICE MUSCULAIRE

Voir chapitre « Fonction musculaire ».

Retour au début

CONDITIONS EXTRÊMES

Jeuûne, dénutrition et malnutrition chronique

La réduction des entrées alimentaires peut revêtir plusieurs formes. Dans le *jeuûne total*, seules les entrées hydriques sont compensées; dans la *dénutrition chronique*, il y a réduction globale de l'apport alimentaire sans que la carence porte sur un substrat particulier, contrairement à la *malnutrition* où il y a insuffisance d'apport d'un substrat particulier. La malnutrition peut être isolée mais aussi s'associer à une dénutrition.

Dans des circonstances expérimentales, trois types de restriction alimentaire peuvent être distingués:

- la *restriction aiguë* qui apporte moins de 2 400 kJ/j pendant moins de 15 j;
- la *restriction semi-aiguë* qui apporte 4 000 kJ/j pendant moins d'un mois;
- la *restriction modérée* qui apporte environ 6 000 kJ/j pendant six mois.

Quelles que soient les modalités de la restriction des apports énergétiques, les conséquences biologiques sont de trois types: modifications des proportions des différents compartiments corporels et de la masse corporelle, réactions endocriniennes et métaboliques adaptatives, réactions comportementales.

La restriction alimentaire, quelle qu'en soit la modalité, a des effets psychologiques qui modifient le comportement individuel et collectif. La diminution d'activité ainsi que la répulsion à entreprendre une nouvelle activité sont associées à un manque de réactivité aux stimulus externes. Il y a aussi sensation de faiblesse musculaire et recherche d'économie dans chaque mouvement. Ce comportement diminue de façon importante la dépense énergétique et minimise par conséquent les effets du jeuûne; en revanche, la passivité de l'individu le rend plus vulnérable et plus dépendant de son environnement.

La perte de poids est évidemment liée à l'importance de la réduction des apports alimentaires. Dans des conditions données de restriction, la perte de poids n'est pas toujours constante au cours du temps. Importants les premiers jours, elle diminue ensuite graduellement. Dans des conditions de jeuûne aigu ou semi-aigu, 40 à 50% de la perte sont liés à la diminution de la masse de graisse, 20% à la masse d'eau, et 30 à 40% à la masse maigre. Le jeuûne aigu diminue relativement peu la masse musculaire. En revanche, un jeuûne partiel et prolongé provoque à la longue une fonte musculaire importante. Au bout de 24 semaines d'un jeuûne modéré, la masse de graisse diminue d'environ 70%, la masse musculaire de 40%, et la masse des autres tissus actifs, foie et tube digestif principalement, de 25%. En dehors de toute adaptation comportementale, la diminution de la masse musculaire réduit les possibilités d'activités physiques. Ceci permet d'expliquer, par exemple, la réduction de 45% de la quantité de minerais extraite par chaque mineur allemand à la fin de la seconde guerre mondiale, alors que l'apport énergétique de ces travailleurs de force était très

réduit. De même, la réduction de la masse active diminue également la consommation basale d'oxygène. Au bout de 12 semaines d'un jeûne modéré, cette réduction est d'environ 20%.

Pendant les premières heures du jeûne, l'organisme trouve son énergie dans les stocks de glycogène hépatique et cellulaire qui sont utilisés. Par la suite, les réserves étant épuisées, la néoglucogenèse permet, à partir du glycérol provenant de la dégradation des triglycérides et de certains acides aminés, en particulier l'alanine, d'entretenir une glycémie normale ou subnormale. Durant les deux premières semaines de restriction, l'organisme utilise préférentiellement les acides gras, sauf pour le cerveau, la médulla rénale et les globules rouges, qui sont des consommateurs presque exclusifs de glucose. Les corps cétoniques produits à partir de la dégradation des acides gras forment une nouvelle source énergétique utilisée par la plupart des tissus, même le cerveau, au bout de quelques jours de jeûne. Lorsque le jeûne se prolonge, l'utilisation des protéines devient nécessaire à la néoglucogenèse et cette «autoconsommation» de l'individu mène à des situations critiques. Les protéines les plus rapidement mobilisables sont celles du foie, puis du tube digestif, enfin celles des muscles.

Ces ajustements métaboliques se font essentiellement sous l'effet d'une modification des sécrétions pancréatiques de glucagon (G) et d'insuline (I). En phase postprandiale, le rapport des concentrations I/G est élevé, l'insuline orientant le métabolisme vers le stockage des triglycérides et du glucose; lors du jeûne, la diminution de la glycémie tend à abaisser ce rapport. L'action du glucagon, hormone du catabolisme, de la néoglucogenèse et de la céto-genèse, devient alors prédominante. Celle-ci est renforcée par la sécrétion simultanée d'hormone somatotrope.

Le jeûne partiel pose chez l'enfant des problèmes particuliers, puisque l'organisme en période de croissance a des besoins quantitatifs et qualitatifs particuliers. La dénutrition due à un jeûne prolongé a les mêmes effets métaboliques que chez l'adulte mais, de plus, la croissance et la maturation squelettiques sont considérablement réduites. La maturation nerveuse est aussi ralentie, avec parfois des conséquences définitives sur les fonctions nerveuses, lorsque la dénutrition survient durant la première année de la vie et lors du dernier trimestre de la grossesse.

Plusieurs types de malnutrition peuvent se rencontrer. Le plus répandu est la malnutrition protéique (kwashiorkor). Si la nutrition est par ailleurs satisfaisante, la croissance en poids et taille est normale pendant la première année mais diminue nettement par la suite. Là encore, la maturation nerveuse est très sérieusement compromise, du fait de la carence protéique.

Surcharge pondérale et pondérostasie

La surcharge pondérale est très fréquente dans les pays industrialisés. Elle est liée à un déséquilibre énergétique entre les entrées et les sorties énergétiques. L'énergie est stockée sous forme de triglycérides qui s'accumulent dans les cellules adipeuses. La surcharge pondérale tend, en général, à restreindre l'activité physique de l'individu qui, réduisant ses sorties énergétiques, déséquilibre un peu plus son bilan. La masse totale d'un individu est la somme

de sa masse maigre et de sa masse grasse. La masse maigre change peu pour une activité physique donnée, seule la masse grasse peut donc entraîner une variation de poids importante. Le pondérostât porte donc sur l'ajustement de cette masse grasse (lipostat), par l'intermédiaire d'une hormone, la leptine, qui entraîne une sensation de satiété et donc une réduction des entrées énergétiques lorsque la masse grasse tend à augmenter. La masse maigre, en consommant du glucose, fait varier la glycémie et la concentration en glucose des cellules réceptrices cérébrales. C'est cette variation de concentration qui entraîne un signal de satiété lorsqu'elle augmente et un signal de faim lorsqu'elle diminue (Fig. 14.2).

Les informations corticales pouvant agir sur le comportement alimentaire sont multiples, ce qui explique la fréquence des déséquilibres du pondérostât. Le déséquilibre peut porter sur la perception insu.sante de la sensation de satiété ou le renforcement de la sensation de faim, l'individu devient alors *hyperphagique*. Le déséquilibre peut aussi venir d'un comportement de prise alimentaire excessive sans qu'il y ait sensation de faim (*boulimie*).

Obésité et hyperphagie peuvent être provoquées expérimentalement en sélectionnant des animaux ne synthétisant pas de leptine ou ayant des récepteurs à cette hormone déficients. Certaines lésions des centres contrôlant les mécanismes de faim et de satiété peuvent aussi entraîner une hyperphagie (voir chapitre « Hypothalamus, régulations neuroendocriniennes et comportements »).

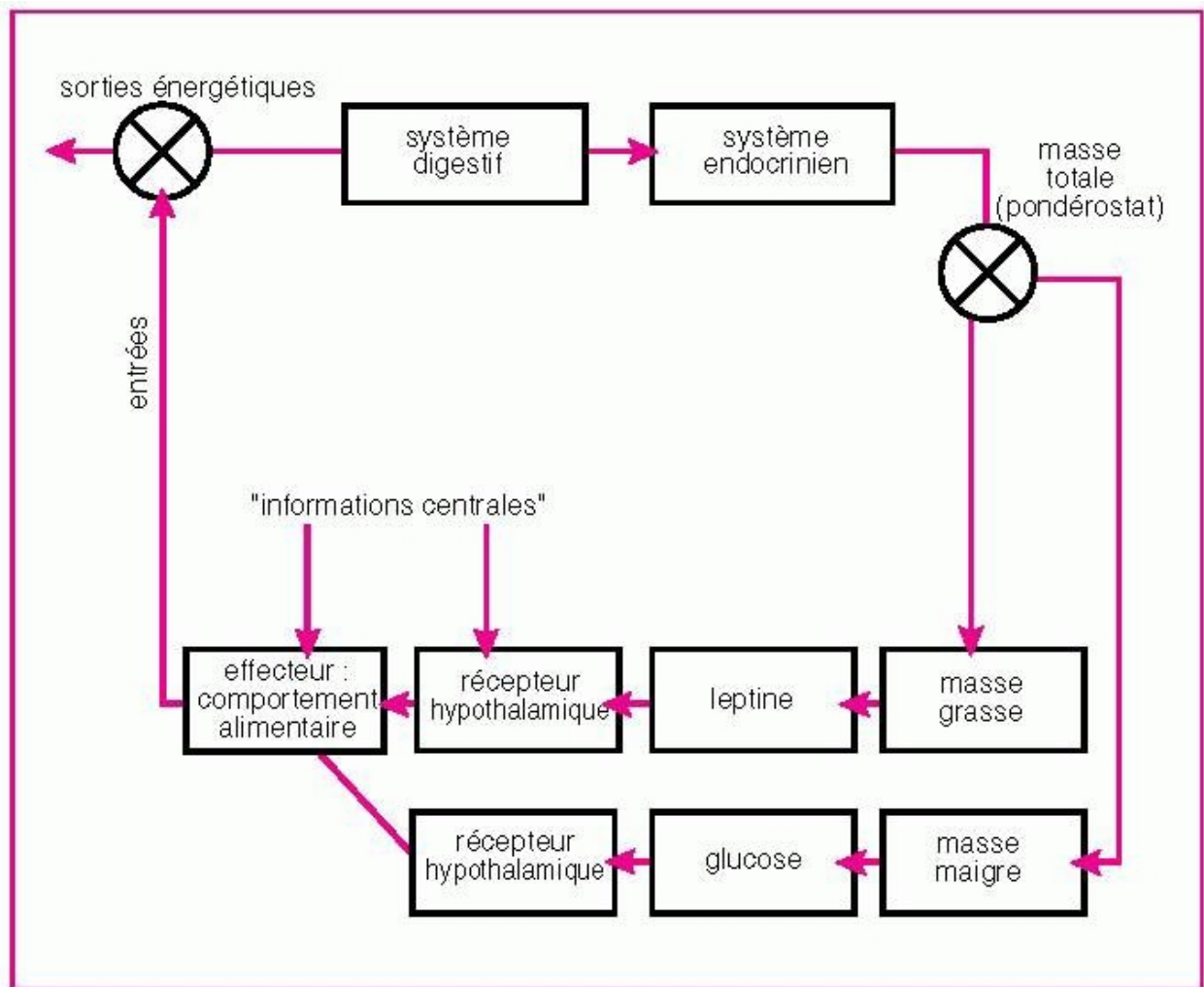


Figure 14.2 Pondérostaf. Les masses maigre et grasse fournissent au cerveau des signaux qui permettent d'adapter les entrées alimentaires aux sorties de façon à ce que le bilan énergétique soit nul et le poids corporel réglé.

Les perturbations portant sur les entrées alimentaires peuvent être une insuffisance d'apport (jeûne total, dénutrition et malnutrition) ou un excès aboutissant à la longue à une surcharge pondérale.

La restriction alimentaire, quelle qu'en soit la modalité, entraîne une perte de poids qui concerne la masse maigre, la masse grasse et la masse d'eau. Le jeûne total ou la restriction prolongée aboutissent finalement à une consommation partielle des tissus vitaux. La restriction entraîne des réactions endocriniennes visant à maintenir une glycémie proche de la normale par le biais de la néoglucogenèse stimulée par la sécrétion de glucagon. Afin de limiter le déficit du bilan énergétique, l'individu à jeun réduit son activité physique. Ceci s'accompagne d'un comportement «passif» dont la finalité est la même. La dénutrition peut retentir sur la croissance et la maturation, en particulier squelettique et nerveuse. La malnutrition, même si la ration alimentaire est quantitativement satisfaisante, peut aboutir aux mêmes résultats.

Les sensations de satiété et de faim sont liées à l'existence de centres hypothalamiques qui, contrôlant la prise alimentaire en tenant compte de

diverses informations métaboliques (glycémie en particulier), aboutissent à régler la masse corporelle (pondérostas).

De nombreuses structures nerveuses centrales peuvent interférer sur le fonctionnement du pondérostas, expliquant ainsi des comportements hyperphagiques (renforcement de la sensation de faim) ou boulimiques.

Adaptations aux climats extrêmes

Lorsqu'il est placé dans un milieu chaud ou froid, l'organisme réagit par des adaptations fonctionnelles, ou *acclimatation*, qui tendent de plus en plus à être supplantées par des adaptations technologiques, du moins en ce qui concerne les milieux froids (voir chapitre « Bioénergétique »).

L'exposition au chaud revêt en fait deux aspects, l'un purement *climatique*, ambiance chaude, éventuellement humide, l'autre biologique, la *charge thermique interne* liée à l'activité cellulaire, en particulier pendant l'exercice musculaire. L'addition de ces deux facteurs permet à un individu ayant vécu auparavant dans un climat tempéré de s'acclimater au chaud en quelques semaines. Au début de l'exposition au chaud, le débit de sueur et la conductance physiologique entre noyau et écorce sont trop faibles pour maintenir la température centrale constante. La conséquence inévitable de ce déséquilibre entre la charge thermique et les possibilités de déperdition est une hyperthermie qui, si elle dépasse 39 °C, peut avoir des conséquences graves. Par ailleurs, l'hyperthermie augmente la production de chaleur cellulaire (loi de Van t'Hoff) et entraîne des *ajustements cardiovasculaires* importants. Le débit sanguin cutané augmente et peut atteindre 6 l/min, par le biais d'une augmentation du débit cardiaque (+ 4 l/min) et d'une réduction de la perfusion des viscères abdominaux (– 2 l/min). L'acclimatation durant les premiers jours comporte une vasodilatation cutanée qui augmente la conductance physiologique, ce qui tend à transporter à la surface de l'écorce thermique l'excédent de chaleur à évacuer. La sudation est plus importante mais mal répartie, et donc finalement peu efficace. Certains territoires cutanés ruissellent de sueur, mais qui n'a pas le temps de s'évaporer totalement à la surface de la peau. La thermorégulation est relativement plus efficace, mais se fait aux dépens d'une perte de sueur, donc d'eau et de sel, très importante. La déperdition hydrique peut d'ailleurs limiter la sudation, dès que la masse corporelle a diminué de 10 %. Cette *déshydratation* est donc dangereuse car elle limite les possibilités de sudation et d'évaporation, et favorise ainsi la survenue d'une hyperthermie grave. Au bout de quelques semaines d'exposition régulière à des charges thermiques élevées, les possibilités d'adaptation cardiovasculaire à la chaleur deviennent maximales, la vasodilatation cutanée augmentant considérablement la conductance physiologique. La sudation se distribue de façon plus uniforme sur la peau, ce qui rend l'évaporation plus efficace; le débit de sueur évaporée augmente, alors que le débit de sudation est plus faible. Tout ceci fait que l'augmentation de la température centrale est plus faible. La réabsorption de sodium et de chlore par le tube sudoripare est plus importante qu'au début de l'acclimatation, en grande partie en raison de la réduction du débit sudoral (en effet, la réabsorption ionique dans le tube sudoripare est inversement proportionnelle au débit de sudation).

Cette adaptation fonctionnelle s'accompagne d'un retour progressif à un mode de vie normal; la sensation d'inconfort et d'apathie des premiers jours d'exposition au chaud disparaît, probablement également par une modification de la perception de la sensation du chaud.

Les réponses thermorégulatrices de certaines populations implantées depuis très longtemps dans des régions chaudes, de façon permanente ou uniquement le jour (aborigènes australiens en hiver), sont différentes de celles des individus, acclimatés ou non, vivant dans la même région. Les charges thermiques sont beaucoup mieux supportées, alors que le débit de sueur perdue est plus faible et la température centrale plus élevée que celle d'un sujet acclimaté depuis peu. La morphologie maigre, longiligne, de ces populations fait que le rapport surface cutanée/masse corporelle est élevé, permettant des échanges optimaux avec le milieu ambiant. En somme, le système thermorégulateur de ces populations est très efficace mais utilisé de façon parcimonieuse, ce qui limite la demande cardiovasculaire liée à la thermorégulation et permet à l'individu une activité musculaire optimale.

Certains mammifères, en particulier l'antilope du désert, ont une adaptation thermorégulatrice particulière pendant l'exercice musculaire. La thermorégulation est en effet «sacrifiée» pendant l'exercice, ce qui rend la totalité du débit cardiaque disponible pour l'activité musculaire. Seul le cerveau est refroidi par le biais des veines drainant le museau et les voies aériennes supérieures, dont le sang est refroidi par l'évaporation à la surface de la muqueuse. L'inertie thermique de l'organisme étant élevée, la survenue d'une hyperthermie grave est relativement lente et donne à l'animal toutes les chances d'échapper à un prédateur.

La tolérance au froid dépend de plusieurs facteurs morphologiques qui rendent l'individu naturellement plus au moins sensible à ce climat. D'abord, le rapport surface cutanée/masse corporelle augmente lorsque la masse diminue; en première approximation, il est donc inversement proportionnel à la taille. Par conséquent, exposé au froid, un individu de petite taille ou un enfant devra produire relativement plus de chaleur pour maintenir sa température centrale constante. Ensuite, les extrémités des membres sont particulièrement exposées à l'environnement. Il a pu être montré qu'après exposition au froid, la température centrale diminuait d'autant plus que les surfaces cutanées des extrémités étaient grandes. Enfin, l'épaisseur de la couche de graisse sous-cutanée est l'un des facteurs de tolérance à une exposition au froid. Elle réalise en effet une isolation thermique efficace, analogue à celle d'un vêtement.

Chez l'animal, l'acclimatation met en jeu une augmentation de la thermogenèse sans frisson qui se fait principalement à partir de la graisse brune localisée dans la région interscapulaire, sous l'influence de la noradrénaline. Par ailleurs, au cours de l'acclimatation, les adipocytes deviennent de plus en plus sensibles à cette hormone. Initialement, l'augmentation de la sécrétion de noradrénaline est liée à la stimulation sympathique non spécifique, en réponse au froid. La thyroxine va aussi intervenir au bout de quelques jours et provoquer une augmentation de la thermogenèse, en décuplant les oxydations et en diminuant le rendement.

Chez l'homme, l'acclimatation se fait aussi par augmentation de la *thermogenèse sans frisson*, mais son efficacité est limitée, car elle ne fait pas intervenir la graisse brune spécialisée dans la thermogenèse; celle-ci est en effet peu abondante chez l'adulte. Les adaptations culturelles et technologiques des peuples exposés au froid sont donc très développées; néanmoins, certains de ces peuples ont des mécanismes d'adaptation biologique. La nuit, les aborigènes australiens ou les bergers lapons diminuent leur température centrale sans frissonner, alors que des sujets non acclimatés sont, dans ces conditions, rapidement réveillés par un frisson. De même, le froid provoque chez des individus non acclimatés des réactions de vasoconstriction locale extrêmement pénibles, alors que les Indiens fuégiens (Alakalufs de la Terre de Feu) peuvent rester trente minutes les pieds plongés dans de l'eau à 5 °C sans inconfort. La vasoconstriction locale est chez eux beaucoup moins marquée, ce qui leur permet de maintenir la température des tissus périphériques à un niveau plus élevé. Chez les Eskimos, le fait de tremper la main dans de la glace fondante n'induit pas d'augmentation franche de la pression artérielle systolique, contrairement à ce qui se produit chez un blanc non acclimaté. Cette dernière caractéristique est peut-être génétique, car cette absence de réaction se retrouve aussi bien chez les Eskimos vivant de la chasse, donc exposés au froid, que chez ceux vivant depuis quelques années dans des conditions climatiques très tempérées.

L'acclimatement au chaud se fait par optimisation des réponses thermorégulatrices que l'on observe lors d'une exposition aiguë à la chaleur. L'amélioration de la distribution de la sudation améliore l'évaporation cutanée, ce qui permet de limiter le débit de sueur nécessaire pour évacuer la charge thermique. La vasodilatation cutanée augmente le débit sanguin cutané et le débit cardiaque, et redistribue le débit sanguin vers la peau. La tolérance à l'hyperthermie serait plus élevée chez certaines peuplades acclimatées. L'acclimatement peut se faire soit du fait d'une charge thermique interne élevée (exercice musculaire prolongé), soit du fait d'un environnement climatique chaud.

L'acclimatement au chaud comme au froid fait intervenir des facteurs morphologiques. L'acclimatement au chaud est favorisé par un rapport surface cutanée/poids élevé, et bas pour le froid. Pour une masse donnée, les échanges thermiques sont en effet proportionnels à la surface cutanée.

L'acclimatement au froid se ferait par augmentation de la thermogenèse sans frisson. Son efficacité est limitée chez l'homme. Certains individus tolèrent une hypothermie nocturne sans frissonner, d'autres des températures locales très basses sans présenter la vasoconstriction pénible des sujets non acclimatés. Quoi qu'il en soit, ces mécanismes biologiques d'acclimatement au froid restent limités, l'essentiel revenant aux adaptations culturelles et technologiques.

Microgravité, immersion, immobilisation prolongée

À la surface de la Terre, tous les corps sont soumis à la force de pesanteur, fonction de l'accélération (g) qu'ils subissent, $9,81 \text{ m/s}^{-2}$. Cette force s'exerce selon un axe passant par le centre de la Terre. Par conséquent, l'homme en position verticale est soumis à cette force *selon son grand axe*. En position

couchée, les forces de pesanteur s'exercent perpendiculairement à cet axe sur une distance beaucoup plus courte, ce qui minimise certains effets, en particulier circulatoires, de la pesanteur. Lors de l'immersion, si l'on suppose que la densité des tissus est identique à celle de l'eau, les forces de pesanteur exercées par l'eau équilibrent celles exercées sur les tissus. Toutefois, les zones qui ne sont pas en contact avec l'eau ne sont pas soumises à cette contre-pression; c'est, en particulier, toujours le cas du poumon (Fig. 14.3). Dans un sous-marin en équilibre hydrostatique dans l'eau, les marins sont soumis à la gravité, comme sur le sol. En revanche, l'appareil respiratoire des poissons, totalement immergé, est insensible aux forces de gravité.

La mesure de la pression hydrostatique permet d'estimer les forces exercées par la pesanteur sur un fluide biologique, $P = dgh$, où d est la densité relative du liquide et h la hauteur de la colonne liquidienne.

Le sang et les tissus ayant une densité voisine de l'eau, $P = gh$, la pression hydrostatique peut alors être exprimée simplement par la hauteur en cmH_2O d'une colonne d'eau ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0,1 \text{ kPa}$). En position debout, les veines de la plante du pied sont donc soumises à une pression identique à la taille du sujet, 17 kPa par exemple pour un sujet mesurant 1,70 m et 50 kPa pour les pattes d'une girafe de 5 m de haut (soit 1/2 atmosphère) ($1 \text{ atmosphère} = 10,3 \text{ m d'eau}$).

Si les tissus soumis à la pression hydrostatique sont souples, la pesanteur va les déformer en les attirant vers le bas. C'est ainsi que le sujet de la figure 14.3 verra la partie basse de son abdomen saillir en position debout, attirant son diaphragme et ses poumons vers le bas et augmentant donc d'autant le volume pulmonaire; dans la position inverse (tête en bas), l'abdomen va refouler diaphragme et poumons. De plus, en position debout, les vaisseaux déclives superficiels ont tendance à se distendre. La position couchée est intermédiaire. L'immersion simule partiellement un milieu en microgravité, la position de l'abdomen ne dépendant plus des forces extérieures qui lui sont normalement appliquées.

Les vaisseaux déclives, capacitifs, sont distendus par la pression hydrostatique. En position allongée, cet effet est évidemment minimisé. En position verticale, l'immersion déplace le sang des membres inférieurs vers les poumons *augmentant le volume sanguin central*; il en est de même lors du passage de la position debout (orthostatisme) à la position couchée (clinostatisme). Ce phénomène survient également en microgravité et pose des problèmes de réadaptation lorsque les astronautes reviennent sur Terre et sont à nouveau soumis aux forces de pesanteur, tout comme lorsqu'un sujet longtemps alité retrouve la position verticale. Ceci est lié à la perte des réflexes d'adaptation circulatoire à l'orthostatisme. Lors du passage de la position couchée à la position debout, une partie du volume sanguin central va se déplacer vers la périphérie, diminuant le retour veineux, le débit cardiaque et la pression artérielle. Dans ce dernier cas, la mise en jeu des mécanismes de contrôle éviteront, normalement, une hypotension excessive (voir chapitre « Circulation »).

En s'éloignant de la Terre, les forces de gravité diminuent, conformément à la loi de Newton, $F = Gm_1m_2/r^2$ où m_1 et m_2 sont les masses respectives de la Terre et de l'organisme et r la distance entre Terre et organisme. L'apesanteur ne peut être obtenue qu'en se trouvant à plusieurs milliers de kilomètres de la Terre, ou de tout corps stellaire; c'est pourquoi le terme de *microgravité* paraît plus approprié que celui d'apesanteur. En fait, la microgravité est le plus souvent obtenue dans les satellites en opposant à la force de gravitation, centrifuge, une force opposée centripète.

En microgravité, l'organisme n'a plus à maintenir sa *statique*; n'importe quelle position peut être gardée dans l'espace sans travail musculaire, sans contrainte osseuse ni articulaire. Les éléments de soutien, sous-utilisés, s'atrophient. Les os, non sollicités, se décalcifient. Ainsi, la perte calcique pendant une immobilisation prolongée peut atteindre en quelques semaines 30% du stock initial. Cette perte est liée non pas à un défaut de construction osseuse par les ostéoblastes, mais à une augmentation de l'activité de résorption ostéoclastique.

Pour éviter ces problèmes, les astronautes s'astreignent à une activité musculaire quotidienne.

Accéléérations, vibrations

Les accélérations modifient l'amplitude et la direction du vecteur pesanteur. L'accélération va donc moduler tous les phénomènes liés à la pesanteur. Si l'accélération se fait dans le sens pieds-tête, les forces d'inertie vont distendre les vaisseaux capacitifs des membres inférieurs et du bassin. Le volume sanguin central va alors diminuer, ainsi que le retour veineux et le débit cardiaque. Ceci peut tellement diminuer la pression artérielle cérébrale à un point tel qu'une perte de connaissance peut survenir. Pour éviter ce phénomène, des pantalons anti-G qui compriment les membres inférieurs sont utilisés dans les avions militaires de haute performance. Si l'accélération se fait de la tête vers les pieds et équilibre celle de la pesanteur, le sujet se retrouve en apesanteur. Cet état d'apesanteur peut être obtenu pendant quelques secondes dans un avion au cours d'une manœuvre particulière. Si l'accélération dépasse celle de la pesanteur, le volume sanguin se redistribue vers le thorax et la tête, le contenu de l'abdomen comprime le thorax, comme quand le sujet est tête en bas (Fig. 14.3).

L'environnement mécanisé impose à l'homme de multiples sources de vibrations dont la voiture est la plus répandue. Certaines professions sont très exposées (ouvriers travaillant au marteau piqueur, pilote d'hélicoptère, etc.).

Les vibrations sont des mouvements entraînant des déplacements en général de faible amplitude. Leurs caractéristiques physiques essentielles sont *la fréquence, la vitesse du déplacement, l'accélération et l'angulation* par rapport à l'organisme. On distingue habituellement trois domaines de fréquence: basse fréquence jusqu'à 2 Hz, moyenne fréquence entre 2 et 20 Hz, haute fréquence au-dessus de 20 Hz.

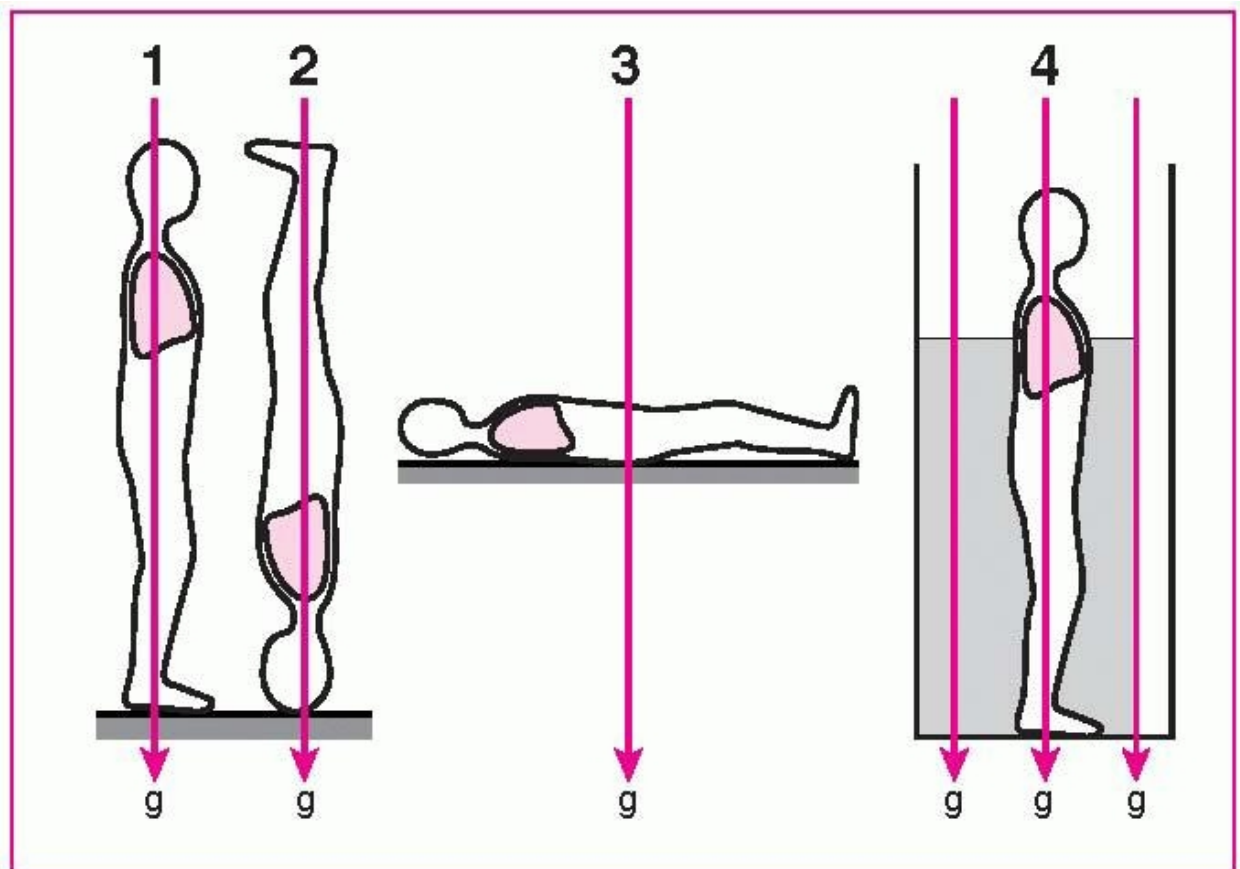


Figure 14.3 Action du vecteur pesanteur (g) selon la position. Dans l'eau (4), la pesanteur agit de manière identique sur l'organisme (considéré comme ayant une masse volumique proche de l'eau) et sur l'eau environnante, sauf à l'intérieur du poumon. La circulation pulmonaire est donc soumise, comme dans l'air (1), aux forces de gravité.

Les vibrations transmises à la totalité de l'organisme sont sollicitées par les zones les moins rigides. Schématiquement, l'organisme comprend trois parties rigides, tête, thorax, bassin, réunies par deux parties très mobiles, le cou et l'abdomen. Celles-ci servent d'amortisseurs et absorbent par conséquent l'énergie mécanique; cependant, pour certaines basses fréquences, dites de résonance, les mouvements sont au contraire amplifiés. Chaque tissu, chaque organe a en effet une *fréquence d'amortissement* et une *fréquence de résonance* propres. C'est ainsi que les canaux semi-circulaires ne sont sensibles qu'à des mouvements lents ($< \text{Hz}$), alors que les mécanorécepteurs musculaires peuvent répondre à des fréquences atteignant 200 Hz.

Les vibrations lentes vont perturber le fonctionnement labyrinthique. En effet, les récepteurs des canaux semi-circulaires sont formés de cils dont les extrémités libres se déplacent dans le milieu liquide des canaux, selon la vitesse et l'accélération imprimées à la tête. Les vibrations entraînent des mouvements permanents, oscillatoires, de ces cils. L'information est transmise aux centres de l'équilibration, avec toutes les autres informations sensorielles, en particulier auditive et oculaire. La fréquence de réponse de chacun de ces organes étant différente, l'analyse de la situation peut se révéler conflictuelle pour le centre et

se traduire par des réactions végétatives diverses (hyperventilation, augmentation de la fréquence cardiaque), parfois désagréables (nausées, vomissements).

L'augmentation de la ventilation et de la fréquence cardiaque est due à l'augmentation du métabolisme, les muscles tendant, malgré les vibrations, à contrôler la posture du sujet.

En position verticale à la surface de la Terre, notre organisme est soumis, selon son axe, à la force de pesanteur, ce qui augmente la pression hydrostatique dans le réseau vasculaire déclive, distend les vaisseaux capacitifs superficiels et fait saillir l'abdomen. Par ailleurs, le maintien en position verticale nécessite une contraction des muscles assurant la statique de l'organisme. Les accélérations positives (dans le sens tête-pieds) ou négatives (dans le sens pieds-tête) peuvent majorer ces phénomènes. Ces effets disparaissent en microgravité. La vie en microgravité déplace donc le sang vers le thorax, réduit les contraintes osseuses et articulaires, ce qui entraîne une perte de substance osseuse.

Les vibrations sont des mouvements de faible amplitude. Celles transmises à l'organisme sont caractérisées en particulier par leurs fréquences, basse (2 Hz), moyenne (2-20 Hz), haute (> 20 Hz).

Les tissus peuvent, selon leur nature, amortir ou amplifier ces vibrations, en fonction des caractéristiques physiques de ces derniers.

Retour au début

PERTURBATIONS LIÉES À DES MODIFICATIONS DE LA PRESSION BAROMÉTRIQUE

Par rapport au niveau de la mer (z_0), la pression barométrique diminue en altitude (z^+) et augmente sous ce niveau (z^-). La variation est très rapide en basse altitude car la relation entre la pression PB , et l'altitude z est *exponentielle* ($PB_z = PB_{ze}^{-kz}$). La figure 14.4 représente cette relation en coordonnées semi-logarithmiques. Dans l'air, les profondeurs que l'homme a l'occasion d'atteindre sont peu importantes. Elles dépassent rarement – 1 000 m dans les mines, ce qui entraîne des variations de pression relativement faibles par rapport à la même profondeur en mer. La pression hydrostatique exercée par l'eau augmente en effet d'une atmosphère (101,3 kPa) pour 10,3 m d'eau douce, un peu plus dans l'eau de mer dont la masse volumique est plus élevée. À la profondeur de – 1 000 m, la pression dans l'eau est de 101 atmosphères alors que, pour un même niveau, dans une mine à la même altitude, elle serait de 1,12 atmosphères dans l'air.

Les pressions partielles des gaz ventilés, proportionnelles à la pression barométrique, vont être en grande partie responsables des perturbations dues à l'hypobarie ou à l'hyperbarie. Mais d'autres caractéristiques physiques du gaz ambiant sont aussi modifiées par la pression, comme la masse volumique, la conductibilité thermique, etc. Par ailleurs, les milieux hypobare et hyperbare réels, montagne et mer, associent souvent aux modifications barométriques plusieurs perturbations, en particulier thermiques. Dans des conditions extrêmes, ces caractéristiques seront incompatibles avec la survie prolongée de l'homme.

D'autres gaz devront parfois être substitués à l'air. Cette adaptation technologique de l'homme à son environnement trouve actuellement dans la plongée professionnelle un essor exemplaire.

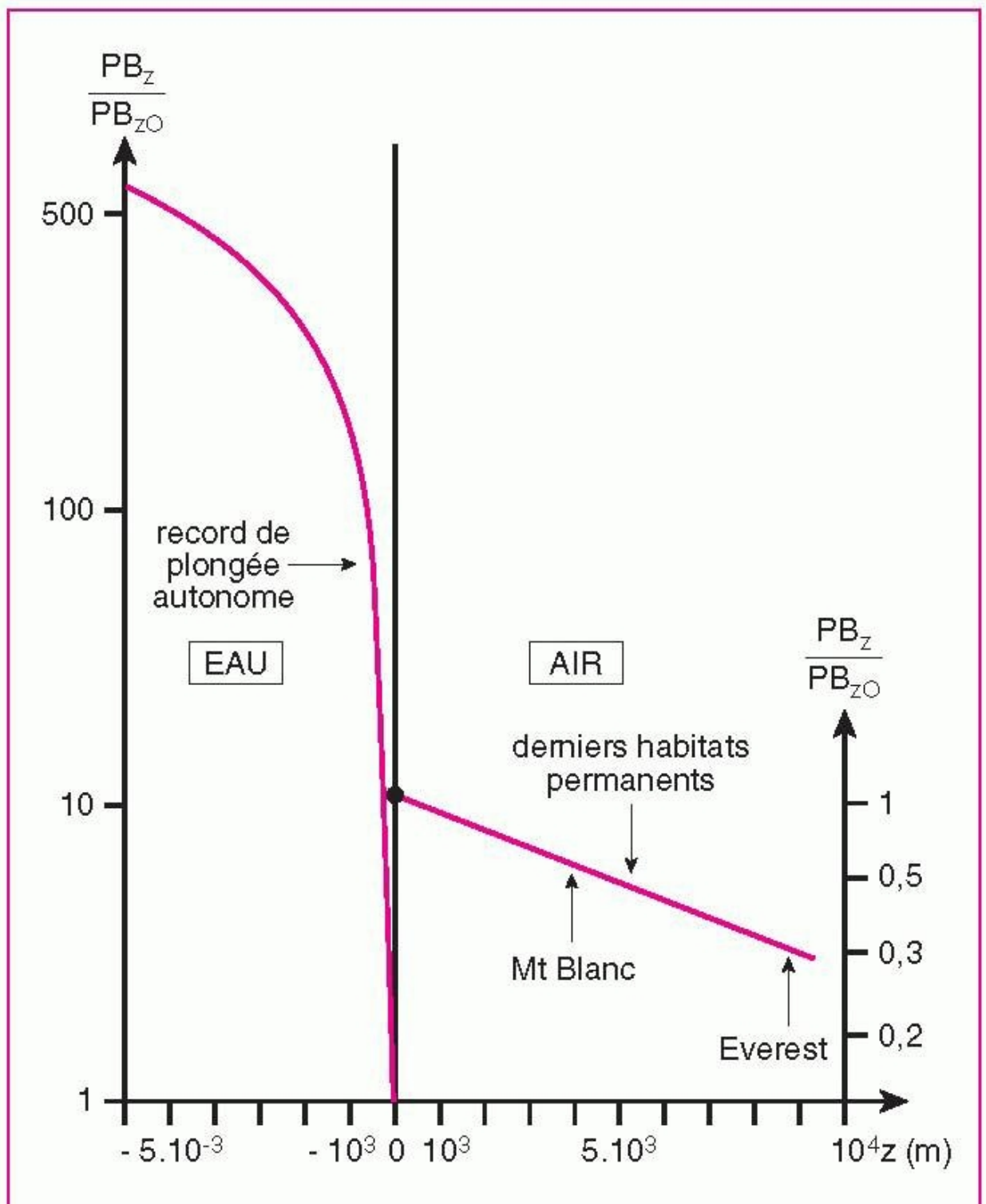


Figure 14.4 Pressions barométriques relatives en fonction de l'altitude (z) dans l'eau ($z < 0$) et dans l'air ($z > 0$). Noter l'augmentation très rapide de la PB_z dans l'eau, alors que dans l'air, la diminution de PB_z avec l'altitude se fait de manière exponentielle. Les coordonnées sont semi-logarithmiques.

Altitude

L'altitude se caractérise essentiellement par la diminution de pression atmosphérique et accessoirement par la diminution de la masse volumique de l'air et l'augmentation de son pouvoir évaporatoire, c'est-à-dire, toutes choses étant égales par ailleurs, l'augmentation de la quantité d'eau évaporée dans l'air par unité de temps, du fait de la diminution de la masse volumique de l'air. De plus, lorsqu'on monte en altitude, il y a un refroidissement qui est typiquement de 0,6 °C tous les 100 m.

La température au niveau de la mer dépend de la latitude et donc, pour une altitude donnée, les montagnes les plus froides seront celles les plus éloignées de l'équateur (Antarctique, Terre de Feu, Alaska). à la même altitude, les montagnes situées au niveau de l'équateur peuvent avoir un climat tempéré. L'acclimatation à l'altitude implique donc de façon très variable un acclimatement au froid.

Respiration en altitude

La fraction inspirée d'oxygène est indépendante de l'altitude, et donc la pression partielle d'oxygène inspiré diminue avec l'altitude: $PIO_2 = FIO_2 \times PB_z = 0,21 \times PB_z$. Lorsque le gaz inspiré, supposé sec, est humidifié dans le poumon, il se sature en vapeur d'eau à 37 °C et la pression de vapeur d'eau passe de 0 à 47 mmHg, ce qui réduit la pression partielle d'oxygène:

$$PIO_2' = 0,21 \times (PB_z - 47)$$

Le tableau 14.2 donne quelques exemples de valeurs de PIO_2 .

Altitude	PB_z	PIO_2	PIO_2	$PACO_2$	PAO_2	PaO_2
0	760	159	149	40	109	90
3000	526	110	100	25	65	60
5500	379	79	70	20	50	45
8800	238	50	40	10	30	25

La pression partielle de vapeur d'eau saturante ne dépend que de la température et reste donc la même, quelle que soit l'altitude. à 19 000 m, PB_z est identique à la pression partielle de vapeur d'eau saturante à 37 °C. Autrement dit, à cette altitude, la vapeur d'eau à 37 °C occupe tout le volume gazeux: l'eau bout. Cette altitude constitue donc une limite théorique que l'homme ne peut pas atteindre sans être isolé de son environnement. En fait, cette limite est loin de pouvoir être atteinte, du fait des conséquences préalables de l'hypoxie.

La pression d'oxygène inspiré est encore réduite dans les alvéoles, du fait de la captation de l'oxygène par le sang et de la libération de gaz carbonique. Si l'on suppose que l'échange O_2 - CO_2 se fait molécule pour molécule ($R = 1$), la diminution de la pression partielle d'oxygène ($P_{IO_2} - P_{AO_2}$) sera égale à l'augmentation de celle du CO_2 , P_{ACO_2} : $(P_{IO_2} - P_{AO_2}) = P_{ACO_2}$. Donc $P_{AO_2} = (P_{IO_2} - P_{ACO_2})$. En haute altitude, au-dessus de 3 000 m, l'organisme diminue en fait P_{ACO_2} pour préserver une P_{AO_2} relativement élevée. Cette baisse de P_{ACO_2} est due à une *hyperventilation*, elle-même secondaire à l'hypoxie. Cette hyperventilation croît avec l'altitude. à métabolisme constant (CO_2 constant), cette hyperventilation alvéolaire abaisse P_{ACO_2} , puisque $CO_2 = A \times P_{ACO_2} \times k$. Le tableau 14.2 donne quelques exemples de valeurs de P_{ACO_2} et P_{AO_2} pour différentes altitudes. La pression partielle artérielle d'oxygène, P_{AO_2} est un peu plus basse que la pression alvéolaire du fait de l'équilibration imparfaite entre gaz alvéolaire et sang capillaire et de l'hétérogénéité des distributions de la perfusion et de la ventilation pulmonaires.

Le premier facteur devient prédominant en altitude, contrairement à ce qui se passe au niveau de la mer. En effet, tant que la PO_2 le long du capillaire pulmonaire reste inférieure à 60 mmHg, la cinétique de son augmentation est lente car l'hémoglobine a une forte capacitance¹ pour l'oxygène. L'oxygène qui traverse la membrane est immédiatement capté par l'hémoglobine, sans que la pression d'oxygène augmente beaucoup. La limitation du transport de l'oxygène ne provient pas dans ces circonstances d'une insuffisance du transporteur, le sang, mais de la diffusion membranaire. En effet, la quantité relativement faible d'oxygène qui traverse la membrane est captée par les molécules d'hémoglobine partiellement désaturées. En revanche, l'hétérogénéité de la distribution des rapports A/V a peu de conséquences sur l'oxygénation du sang, car son effet hypoxémiant est lié en partie à la forme curviligne de la courbe de dissociation. En respiration hypoxique, cet effet est évité car les PO_2 des différents territoires pulmonaires se trouvent toutes situées dans une partie relativement rectiligne de la courbe de dissociation de HbO_2 (Fig. 14.5).

L'augmentation du débit ventilatoire alvéolaire est une réaction adaptative essentielle en altitude. Elle est déclenchée par la stimulation des chémorécepteurs carotidiens sous l'influence de l'hypoxémie. Cette réaction croît avec l'altitude; elle est très modérée à 3 000 m où la diminution de P_{ACO_2} n'est que de quelques mmHg et l'augmentation de ventilation de quelques pourcents; elle devient manifeste à 3700 m où la P_{ACO_2} est égale à 30 mmHg et la A est augmentée de 25%. Cette réaction est extrême au sommet de l'Everest (8 848 m) dont l'altitude correspond, par hasard, à celle que tolèrent transitoirement les hommes les plus entraînés. L'hyperventilation alors est telle que $P_{ACO_2} = 8$ mmHg. Sur la figure 14.6 est portée la relation entre débit ventilatoire alvéolaire et P_{ACO_2} pour trois valeurs de production de CO_2 , l'une de repos (0,25 l/min), les autres d'exercice musculaire modéré (0,5 et 1 l/min). L'hypoxémie entraîne une augmentation de la ventilation progressivement croissante avec l'altitude. Le passage du repos à l'exercice modéré ($CO_2 = 1$ l/min) nécessite une augmentation de ventilation beaucoup plus importante en altitude qu'au niveau de la mer: 64,7 l/min à 8500 m contre 16,2 l/min au niveau

de la mer.

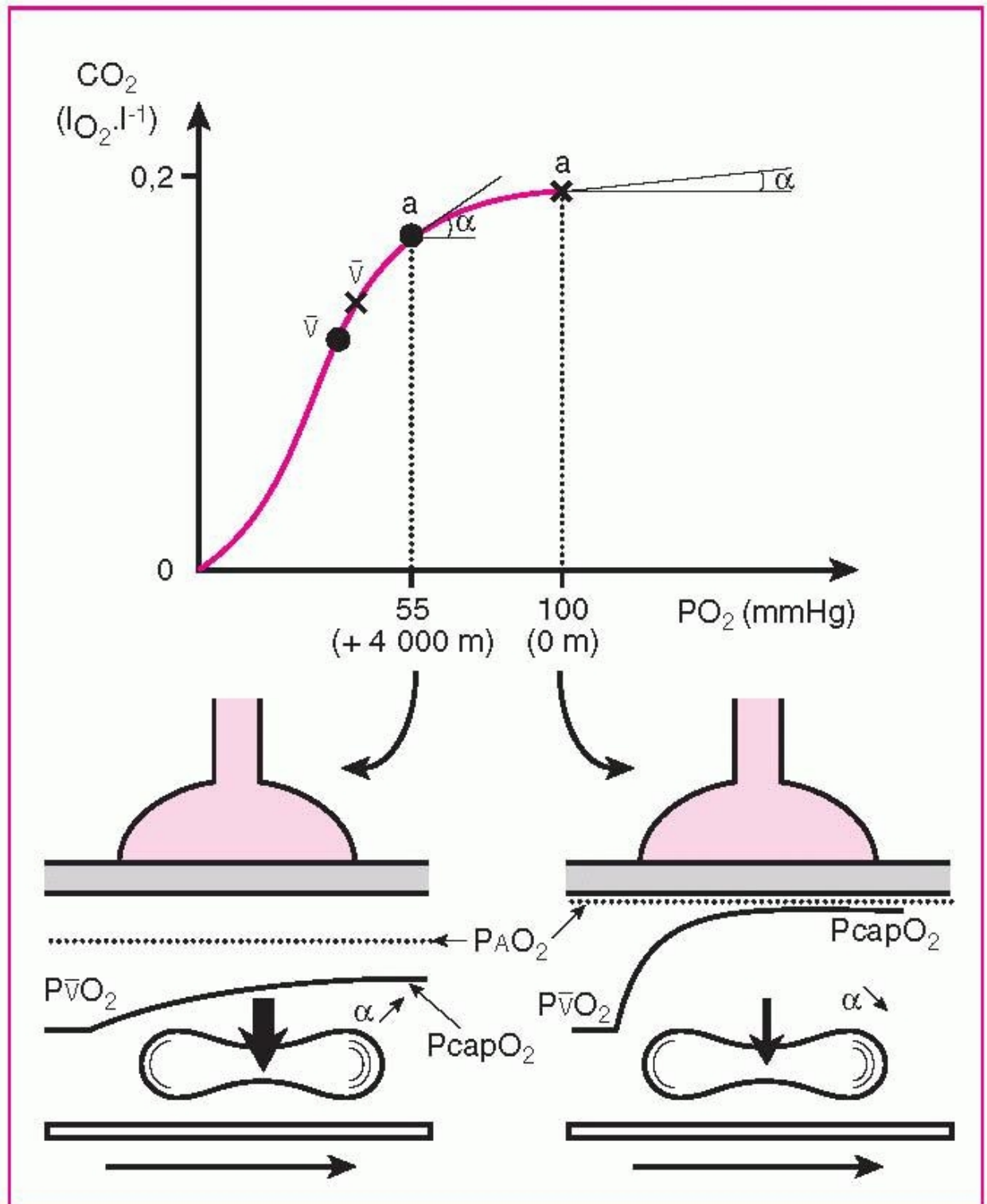


Figure 14.5 Échanges pulmonaires d'O₂ au niveau de la mer et à 4 000 m. En haut, relation concentration-pression partielle d'O₂. La pente de la courbe est la capacitance du sang pour l'O₂. En altitude (points), la capacitance est toujours élevée, alors qu'au niveau de la mer, elle diminue progressivement lorsque le sang s'oxygène dans le capillaire pulmonaire (croix). En bas, pour un volume donné d'O₂ fixé sur l'hémoglobine, la variation de PO₂ est plus faible lorsque la

capacitance est élevée, comme à 4 000 m. Dans ce cas, la PO_2 augmente lentement et il persiste, à la sortie du capillaire, une différence des pressions d' O_2 entre alvéole et sang, alors qu'au niveau de la mer, l'équilibre est obtenu.

La conséquence essentielle de l'hyperventilation, en dehors de l'augmentation de PAO_2 et de la baisse de $PaCO_2$, est l'*alcalose respiratoire*. Celle-ci tend à freiner l'augmentation de ventilation. Mais, au plus en quelques jours, cette alcalose sera compensée aussi bien dans le liquide céphalorachidien que dans le sang par une élimination des bicarbonates. à plus long terme, l'hypoxémie va stimuler la *production d'érythropoïétine* qui va augmenter la concentration en hémoglobine et donc la concentration en oxygène pour une PAO_2 donnée.

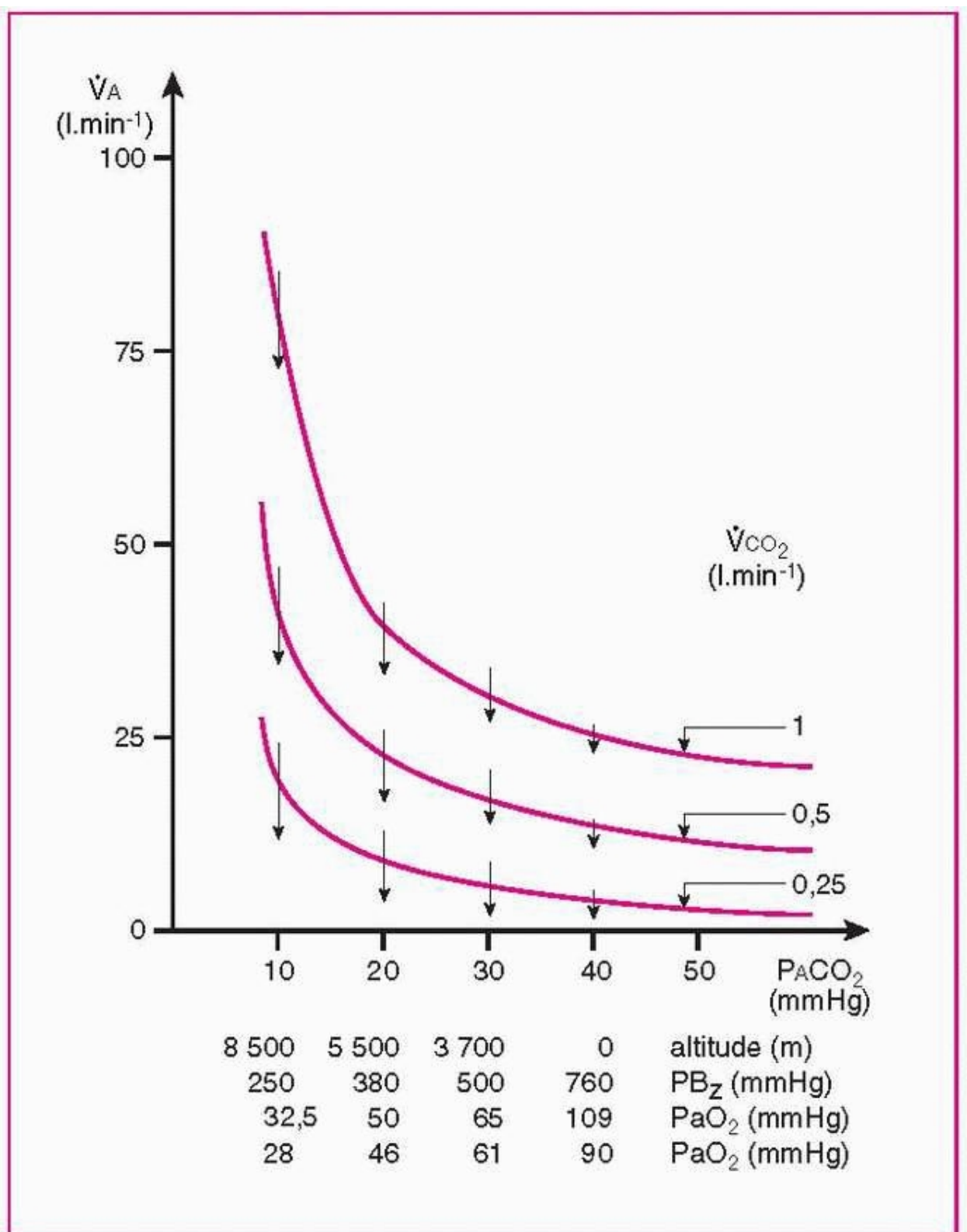


Figure 14.6 Débit ventilatoire (A) et échanges gazeux en altitude. Les trois courbes figurent des lignes isométaboliques. La ventilation augmentant avec l'altitude, P_{ACO_2} diminue. Sous les valeurs de P_{ACO_2} sont portées les altitudes correspondantes, ainsi que la pression barométrique. P_{AO_2} est calculée en supposant que $R = 1$. Plus l'altitude est élevée, plus l'augmentation du débit ventilatoire nécessaire pour passer d'un métabolisme donné à un autre est importante. Comparer par exemple les situations au niveau du sol et à 8 500 m.

La concentration en oxygène, après plusieurs mois d'acclimatation, est en général supérieure à celle constatée au niveau de la mer. La finalité de cette adaptation, l'augmentation du transport de l'oxygène, n'est pas en fait aussi claire qu'il y paraît car il est bien montré que l'hématocrite optimal, c'est-à-dire celui qui assure un transport d'oxygène maximal, est, au niveau de la mer, d'environ 30%, c'est-à-dire inférieur à la valeur normale (42-45%)¹. En effet, l'apport d'oxygène au tissu dépend de plusieurs facteurs dont les plus importants sont la relation entre viscosité du sang et débit cardiaque, l'hématocrite, la surface d'échange de la microcirculation capillaire et la diffusion transtissulaire de l'oxygène. Cette réaction dite adaptative n'est donc peut-être qu'une réaction inadaptée, l'organisme répondant par une sécrétion d'érythropoïétine aussi bien à une hypoxémie anémique qu'à une hypoxémie d'altitude. Un autre facteur plaide pour l'inadaptation de la réaction, l'observation de concentrations normales en hémoglobine chez les habitants des hauts plateaux himalayens qui semblent avoir développé de génération en génération une adaptation génétique à leur environnement, alors que les Indiens d'Amérique du Sud arrivés en altitude il y a moins de 10 000 ans et, a fortiori, l'Européen transplanté récemment n'en n'ont pas eu le temps. Par ailleurs, de nombreux individus développent une polyglobulie majeure, jusqu'à 80% d'hématocrite, qui entraîne une pathologie connue sous le nom de maladie de Monge.

Réactions cardiovasculaires en altitude

L'hypoxie stimule le système nerveux autonome sympathique et les chémorécepteurs qui agissent non seulement sur les centres respiratoires, mais aussi, de façon synergique, sur la circulation. Par ailleurs, l'hypoxie peut exercer une action directe sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux.

La fréquence cardiaque augmente sous l'influence de la diminution de P_{aO_2} . L'augmentation reste modérée, ne dépassant pas 120/min. Cette augmentation s'accompagne d'une augmentation du volume d'éjection systolique liée à l'activité du système sympathique. Au total, le débit cardiaque augmente. Le transport d'oxygène $\dot{V}_{O_2} \times CaO_2$ dépend donc des variations de chacun des deux termes. Dans des conditions d'hypoxie aiguë où la réaction érythropoïétique n'a pas le temps d'apparaître, la diminution de CaO_2 est compensée par l'augmentation de $\dot{V}_{O_2}$ jusqu'à 7 000-8 000 m. Au-delà, la fréquence cardiaque n'augmente plus, alors que CaO_2 diminue rapidement. C'est à cette altitude que surviennent le plus souvent, en hypoxie aiguë, les pertes de connaissance.

La vasoconstriction périphérique liée à la stimulation sympathique augmente légèrement les résistances périphériques. L'association d'un débit cardiaque élevé et d'une augmentation des résistances périphériques tend évidemment à élever la pression artérielle moyenne. Cependant, la vasoconstriction n'est pas étendue à l'ensemble des territoires artériels, certains étant protégés par l'action locale vasodilatatrice puissante de l'hypoxie (artères coronaires, cérébrales et rétinienes). Les vaisseaux des muscles striés en activité sont aussi vasodilatés. À l'action locale de l'hypoxie vient s'ajouter, dans ce dernier cas, l'action vasodilatatrice de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques. À l'opposé, les résistances artérielles pulmonaires augmentent, du fait de la contraction des

muscles lisses artériolaires. Les enfants nés et vivant en altitude gardent la musculature vasculaire pulmonaire qu'ils avaient pendant la vie fœtale, alors qu'au niveau de la mer celle-ci s'atrophie rapidement durant les premiers mois de la vie.

En cas d'hypoxie extrême, voire de privation totale d'oxygène (anoxie), il apparaît rapidement une défaillance cardiaque et des muscles lisses vasculaires. L'absence d'oxygène va entraîner des troubles du rythme et un arrêt cardiaque; la vasoconstriction va faire place à une vasodilatation avec chute brutale de la pression artérielle.

Le système nerveux est très sensible à l'hypoxie. Contrairement à d'autres organes où la division cellulaire est possible, une cellule nerveuse morte ne sera pas remplacée, la seule possibilité de restauration de la fonction provenant de la récupération par une cellule non atteinte. Les cellules corticales sont les plus sensibles et les cellules réticulées bulbaires les plus résistantes. Sur le plan électrophysiologique, l'hypoxie diminue l'amplitude des potentiels d'action, allonge la période réfractaire et le délai de transmission synaptique; il y a au total détérioration des performances. Ceci se traduit pour l'individu par des signes et symptômes mineurs (défaut de coordination des gestes fins, modifications des réflexes tendineux) ou majeurs (incoordinations, délire ressemblant à l'ivresse alcoolique). L'élec-troencéphalogramme est progressivement modifié par l'hypoxie. Le rythme de base alpha se transforme avec l'altitude, devenant plus ample et moins rapide; l'apparition d'ondes *têta* marque le seuil de tolérance d'un individu à l'hypoxie aiguë. Ceci se produit en moyenne à une altitude de 7 000 m, altitude pour laquelle les modifications neurophysiologiques restent encore en général mineures. La poursuite de l'ascension se traduit par l'apparition d'ondes lentes qui précèdent le tracé plat, témoin de l'arrêt total des fonctions corticales.

Au-dessus de 5 000 m d'altitude ($PB_z = 400$ mmHg), la vie permanente n'est pas possible, principalement du fait des perturbations du sommeil. La diminution de vigilance liée au sommeil s'associe à une hypoventilation alvéolaire qui majore l'hypoxie et réveille le sujet. Une respiration périodique est fréquente chez des sujets non adaptés. Le sommeil entraîne une hypoventilation et donc une hypoxie qui elle, à l'inverse, augmente la ventilation.

Le système endocrinien est lui aussi très sensible à l'hypoxie. La stimulation du système sympathique a comme conséquences une sécrétion médullosurrénale de catécholamines ainsi qu'une sécrétion de rénine. Celle-ci n'entraîne normalement pas d'hypersécrétion d'aldostérone car l'hypoxémie inhibe la synthèse de l'enzyme de conversion pulmonaire, donc la formation d'angiotensine et d'aldostérone. Le défaut d'inhibition de l'enzyme de conversion chez certains individus arrivant en altitude pourrait cependant être à l'origine d'un hyperaldostéronisme aigu. L'hyperventilation élève la pression transmurale dans l'oreillette droite qui augmente de volume, ce qui inhibe la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), provoquant une polyurie. Mais l'hypoxie aiguë peut aussi réduire le débit sanguin rénal du fait de la vasoconstriction de l'artère rénale et, par ce biais, abaisser la pression dans l'artère afférente du glomérule. À la polyurie liée à la réduction de la

concentration en ADH peut donc en fait se substituer une réduction du débit urinaire, du fait de la baisse de la pression de filtration.

Chez le chat, la spermatogenèse est très réduite durant les premiers mois d'acclimatation à l'altitude. Cela semble directement relié à l'effet de l'hypoxie sur les cellules germinatives, mais des modifications des sécrétions hormonales hypophysaires ou hypothalamiques pourraient également intervenir.

Plongée

La vie en milieu aquatique a comme corollaire *l'hyperbarie*. À des fins aussi bien professionnelles que sportives, l'homme se soumet à l'hyperbarie pour des durées très variables, de quelques minutes à quelques semaines, et à des pressions allant de deux à soixante atmosphères. Des nécessités technologiques et expérimentales ont fait que deux types de plongée se sont développés, la plongée réelle en milieu aquatique et la plongée fictive, sèche, où l'homme est soumis à l'hyperbarie mais non aux contraintes du milieu.

L'hyperbarie a des conséquences physiques prévisibles sur les gaz ambiants. L'augmentation de la pression entraîne celle de la *masse volumique* et celle des *pressions partielles* des gaz formant le mélange inspiré. Par exemple, en passant de la surface à trente mètres de profondeur, l'unité de volume d'air a une masse quatre fois plus grande. Cette augmentation de la masse volumique va augmenter le travail respiratoire et diminuer les débits maximaux, en particulier pendant l'expiration. De ce fait, contrairement à ce qui se passe au niveau de la mer, l'exercice musculaire en plongée peut être limité par la ventilation. Ceci est l'une des raisons de l'utilisation de gaz légers (hélium, hydrogène) en remplacement de l'azote en plongée profonde (> 70 m). La pression partielle des gaz augmente avec la profondeur, qu'il s'agisse des gaz inertes (N_2 , Ar, He) ou de l'oxygène. C'est ainsi que la pression partielle d'oxygène à 40 mètres de profondeur (5 atmosphères) correspond à celle de l'oxygène pur à une atmosphère. Au niveau de la mer, $PIO_2 = FIO_2 \times PB_{zo} = 0,21 \times PB_{zo}$. À 40 m de profondeur, $PIO_2 = 0,21 \times 5 PB_{zo} \square Pb_{zo}$. Par conséquent, la plongée en air à cette profondeur aura tous les effets de l'hyperoxie, qui sont néfastes au bout de quelques heures car l'excès d'oxygène provoque la formation de nombreux radicaux libres qui lèsent le poumon et les cellules nerveuses. Pour éviter cet inconvénient, les plongeurs professionnels réduisent la fraction d'oxygène dans le mélange inspiré, afin que la pression partielle d'oxygène reste à peu près identique à celle de la surface. Au niveau de la mer, $PIO_2 = FIO_2 \times PB_{zo}$. À 90 mètres de profondeur, $PB_z = 10 PB_{zo}$; la fraction d'oxygène qui donnera la même PIO_2 qu'à la surface sera 10 fois plus petite, soit 2,1% au lieu de 21 %.

Les gaz dits inertes sont plus ou moins solubles dans les liquides biologiques; leur solubilité dans les lipides est particulièrement importante car elle conditionne leur possibilité de traverser les membranes. Le volume de gaz inerte dissous par unité de volume de liquide est proportionnel à la solubilité du gaz dans ce liquide et augmente avec la pression partielle du gaz. Par exemple, le volume d'azote dissous $VN_2 = aN_2 \times PN_2 = aN_2 \times FN_2 \times PB_z$. Par conséquent, ce volume *augmente* comme la pression barométrique. L'excès de ces molécules de gaz

va perturber la fonction cellulaire, en particulier au niveau cérébral où l'azote peut entraîner, à partir de 70 m de profondeur, une narcose qui fait penser à l'ivresse. Afin d'éviter cet effet redoutable, l'azote est remplacé pour des plongées profondes par l'hélium, voire l'hydrogène, gaz peu solubles et en outre plus légers.

La décompression du plongeur, qui survient lors du retour de la profondeur vers la surface, peut poser trois problèmes: *l'augmentation* du volume des gaz, la *libération* des gaz dissous dans les tissus, la *réduction* de la pression partielle d'oxygène. Un litre de gaz à 40 m de profondeur (5 atmosphères) occupe un volume cinq fois plus grand lorsqu'il est détendu à la pression d'une atmosphère. Par conséquent, un plongeur dont le thorax contiendrait 4 l de gaz à cette profondeur aurait, en surface, 20 l de gaz dans son thorax, ce qui est bien évidemment impossible, une rupture pulmonaire survenant bien avant ce chiffre. En remontant à la surface, le plongeur doit donc éliminer ce gaz en excès.

Lors de la plongée, les tissus se saturent plus ou moins lentement en gaz inertes. La décompression va transférer brutalement une partie des gaz de la phase liquide vers la phase gazeuse, le poumon étant chargé d'évacuer cet excédent. La décompression brutale peut libérer un volume de gaz trop important qui formera de volumineuses bulles bloquant la circulation du sang. Les conséquences en sont bien sûr dramatiques, en particulier sur le système nerveux. Il est à noter qu'une décompression explosive en altitude peut avoir le même effet, comme lorsqu'un avion perd brutalement sa pressurisation.

Une des modalités de plongée se fait en apnée. Le plongeur ne reçoit donc pas d'alimentation en gaz. Pendant son incursion dans l'eau, le plongeur consomme de l'oxygène, et sa pression d'oxygène dans le poumon et dans le sang devrait diminuer mais, simultanément, la pression barométrique augmentant, la pression partielle d'oxygène dans le poumon et dans le sang tend à augmenter. La résultante de ces deux actions opposées dépendra de la profondeur atteinte et de la P_{aO_2} du plongeur. À la remontée, en revanche, ces deux facteurs agissent dans le même sens et la P_{aO_2} peut alors considérablement diminuer dans les derniers mètres sous la surface, donnant toutes les manifestations de l'hypoxie aiguë.

La plongée profonde, professionnelle, expose l'homme non seulement à un milieu physique différent mais aussi à des conditions de vie inhabituelles. Le confinement dans un espace restreint avec les mêmes personnes pendant plusieurs semaines demande une aptitude psychologique et un comportement particuliers. C'est également le cas dans les missions de plus en plus longues effectuées par l'homme en satellite ou en sous-marin. Dans ce domaine, les problèmes d'adaptabilité sont autant comportementaux que biologiques. Par ailleurs, tous ces milieux ont en commun la caractéristique de supprimer le rythme nyctéméral (de 24 h) déterminé par l'alternance jour-nuit. Laissés à eux mêmes, ces hommes «hors du temps» tendraient à avoir un rythme circadien plus long, de 28 h par exemple, avec une période de veille de 16 h et de sommeil de 12 h. Dans ce milieu confiné, le rythme serait probablement imposé par l'individu dominant, ce qui pourrait être une source de conflit. Afin d'éviter

ceci, le rythme nycthéméral est en général imposé de façon fictive à tous, ce qui supprime un facteur supplémentaire de perturbation lorsque l'homme pénètre ou quitte ce nouvel environnement.

La pression barométrique diminue en altitude, alors que la fraction d'O₂ reste constante. La pression partielle d'O₂ inspirée diminue, puisque $PIO_2 = FIO_2 \times PB_z$. Cette hypoxie environnementale est majorée par la présence, dans les alvéoles, d'une pression partielle constante de vapeur d'eau $PIO_2' = FIO_2' (PB_z - 47)$. Par ailleurs, les échanges gazeux alvéolaires diminuent la pression partielle d'O₂ et augmentent celle du CO₂. Afin de minimiser ces effets, une hyperventilation croissante, déclenchée par la stimulation des chémorécepteurs à l'hypoxie, s'observe lors de la montée en altitude. La Po₂ artérielle est encore plus basse que la Po₂ alvéolaire, du fait d'une mauvaise équilibration de ce gaz entre alvéoles et capillaires pulmonaires en altitude. Contrairement à ce qui se passe au niveau de la mer, l'hétérogénéité des rapports A/V joue un rôle mineur dans l'hypoxémie. L'hypoxémie entraîne une polyglobulie par stimulation de la sécrétion d'érythropoïétine.

L'hyperventilation d'une part, la diminution de PaCO₂ et l'augmentation de PaO₂ qu'elle provoque d'autre part, induisent une alcalose.

Les réactions cardiovasculaires en altitude sont liées à la stimulation du sympathique et à des effets directs de l'hypoxie sur le muscle lisse. La stimulation sympathique augmente la fréquence cardiaque, le volume d'éjection, et donc le débit cardiaque, et tend à contracter les fibres musculaires lisses artérielles, sauf au niveau coronaire, cérébral et rétinien où l'hypoxie impose une vasodilatation par action directe. À l'inverse, l'hypoxie entraîne une vasoconstriction des artères pulmonaires.

L'hypoxémie perturbe le fonctionnement du système nerveux central. La vie permanente de l'homme au-dessus de 5 000 m est rendue impossible par des troubles du sommeil. L'hypoxie entraîne de nombreuses réactions endocriniennes: sécrétion de catécholamines, de rénine, inhibition de l'enzyme de conversion, inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique, perturbations de la spermatogenèse et de la sécrétion des hormones hypothalamo-hypophysaires.

Au-dessous du niveau de la mer, la pression augmente avec la profondeur, faiblement en milieu aérien, et de façon importante dans l'eau (1 atmosphère pour 10 m d'eau). L'hyperbarie augmente la masse volumique des gaz, ce que l'appareil respiratoire ne peut supporter que dans certaines limites. Elle augmente également la pression partielle des gaz ventilés, en particulier de l'O₂. Pour éviter l'hyperoxie, il est nécessaire, en forte profondeur, de réduire la fraction d'O₂ dans le mélange inspiré. Le volume de gaz dissous étant proportionnel à leur pression partielle, il augmente avec la profondeur et peut perturber le fonctionnement membranaire, en particulier lorsque les gaz sont très solubles. Lors de la décompression, ces gaz en solution vont revenir en phase gazeuse, ce qui va être à l'origine de la formation de bulles qui vont être drainées par le sang et avoir des conséquences néfastes, en particulier nerveuses. La décompression des gaz intrathoraciques impose au plongeur,

sous peine d'accident grave, de laisser échapper le gaz excédentaire.

La plongée en apnée pose un problème particulier, celui de l'hypoxie à la remontée, alors que l'exercice musculaire a entraîné une consommation d'O₂ et que la remontée majore l'hypoxie en réduisant la pression barométrique.

Dans nombre de circonstances extrêmes, se posent bien souvent des problèmes de confinement avec leurs conséquences plus psychologiques que réellement physiologiques: vie en satellite, en sous-marin, en tourelle, en plongée, etc.

Retour au début

MODIFICATION DE LA COMPOSITION DU GAZ INSPIRÉ À PRESSION BAROMÉTRIQUE NORMALE

Le gaz que nous respirons a une composition fractionnelle invariable désignée par le mot «air» qui contient 21 % d'O₂, 78 % d'N₂, 1 % d'Ar et quelques traces d'autres gaz. Tout gaz qui n'a pas cette composition n'est pas de l'air. La modification de composition peut porter schématiquement sur l'O₂ ou sur les gaz inertes. Compte tenu de la loi de Dalton (la somme des fractions est égale à 1) cette distinction peut être dans certains cas artificielle.

Modification de la fraction d'O₂ inspirée (FIO₂)

Cette modification peut se faire soit en abaissant la FIO₂, l'inhalation d'un tel gaz va provoquer une hypoxie, soit en augmentant la FIO₂, ce qui va provoquer une hyperoxie chez un individu ayant une fonction respiratoire normale. Les effets principaux de l'hypoxie sont respiratoires (hyperventilation) et cardiovasculaires (augmentation de la fréquence cardiaque, vasodilatation coronaire, cérébrale, rétinienne, musculaire limitée aux muscles en activité, vasoconstriction ailleurs).

L'augmentation de la FIO₂ est utilisée très fréquemment en médecine pour tenter de compenser une hypoxie. Deux méthodes peuvent être utilisées, d'une part l'inhalation d'un mélange air + oxygène qui permet d'augmenter la FIO₂ de façon constante. Si par exemple, 1 litre/min d'O₂ est ajouté à 10 l/min d'air, la fraction d'O₂ du mélange sera:

$$FIO_2 = (1 + 0,21 \times 10)/11 = 0,28 \text{ soit } 28 \% \text{ d'oxygène}$$

La réalisation d'un tel mélange nécessite deux débitmètres et un sac dans lequel les deux gaz se mélangent.

L'autre méthode consiste à donner au sujet un débit d'oxygène pur constant par une sonde nasale par exemple. Le mélange s'effectue plus ou moins bien dans le poumon du sujet. Quand le débit d'oxygène délivré est plus grand que la consommation d'O₂ du sujet et que le débit inspiratoire est variable, diminuant progressivement au cours de l'inspiration, la FIO₂ augmente quand le débit inspiratoire diminue.

Alors qu'avec la méthode du mélange, la FIO₂ était indépendante du débit ventilatoire global, la FIO₂ moyenne pendant l'inspiration avec cette méthode dépend de la ventilation. Plus le débit ventilatoire est élevé, plus la FIO₂ tend

vers 0,21; inversement, quand le débit ventilatoire inspiré tend vers le débit d'O₂ pur, la FIO₂ tend alors vers 1 (Fig. 14.7).

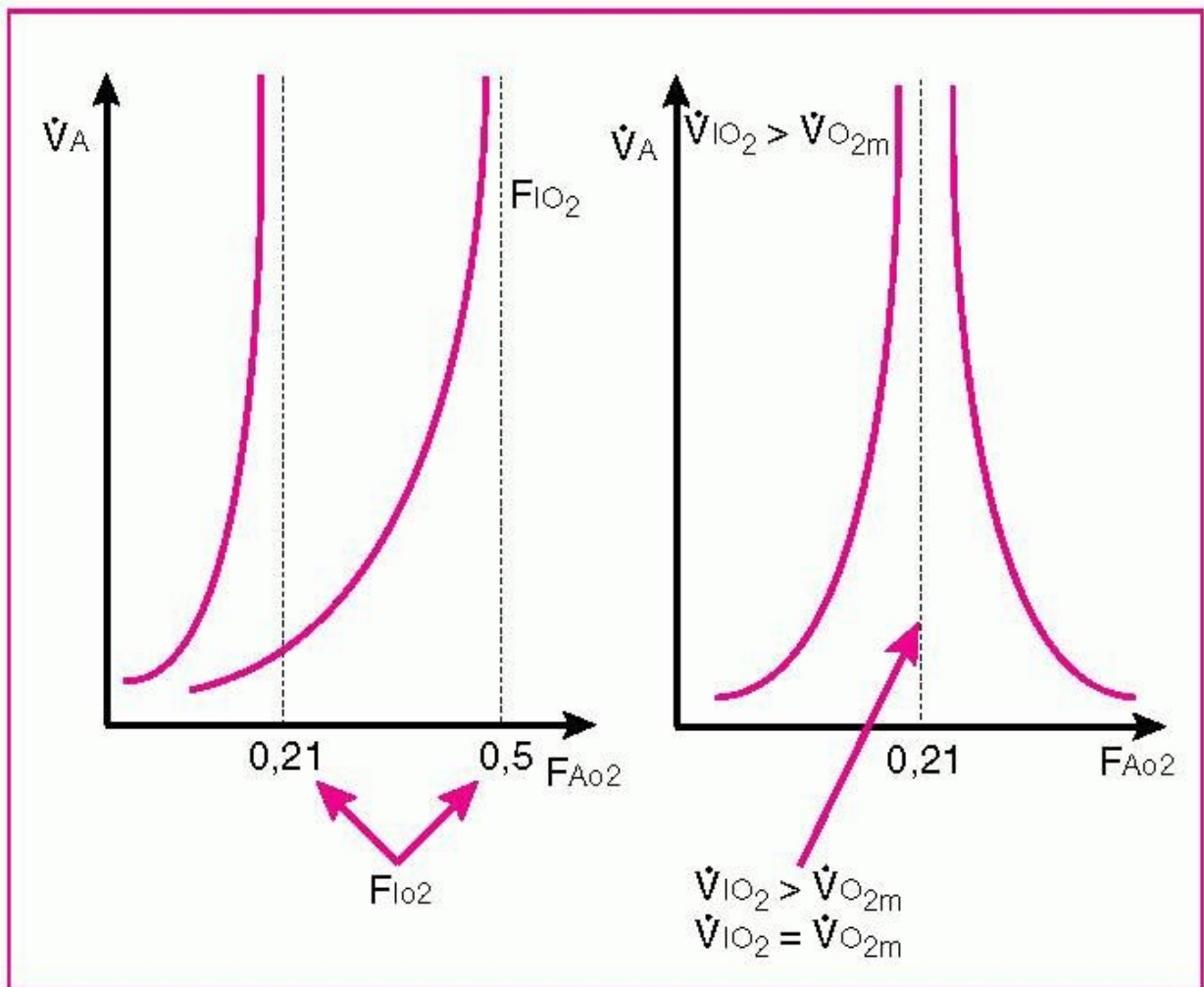


Figure 14.7 À gauche, relation entre ventilation alvéolaire (A) et $F_{A_{O_2}}$ pour deux fractions inhalées constantes d'O₂. À droite, même type de relation lorsque le débit inspiré d'O₂ est constant I_{O_2} . Si I_{O_2} est inférieur à la consommation d'O₂ (O_{2m}), c'est-à-dire 0,25 l/min au repos, $F_{A_{O_2}}$ croît avec A, inversement si $I_{O_2} > O_{2m}$, $F_{A_{O_2}}$ diminue avec A.

Modification de la fraction des gaz inertes

Cette modification peut être qualitative, remplacement de l'azote par un autre gaz inerte, ou quantitative, ce qui, compte tenu de la loi de Dalton, modifie aussi la FIO₂.

Modifications qualitatives

Le remplacement de l'azote par un autre gaz n'est pas toujours anodin. Les gaz dits inertes ont en effet des propriétés biologiques en grande partie liées à leur solubilité dans les tissus et plus particulièrement dans ceux contenant des lipides. Les gaz inertes tels que le xénon, l'acétylène, les fréons, les halogénés, ont des solubilités beaucoup plus élevées que l'azote, ce qui modifie les propriétés biologiques des membranes excitables. Certains gaz peuvent aussi contracter

des liaisons faibles avec d'autres molécules organiques. Ces gaz solubles ont généralement un effet anesthésiant.

Modifications quantitatives

La respiration d'un gaz contenant une fraction de gaz inerte plus grande que celle de l'air (0,79) entraîne, en plus de la modification qualitative du gaz, une hypoxie par réduction de FIO_2 . Les effets physiologiques combinés de l'hypoxie et du gaz inerte sont complexes. Une telle situation est habituellement accidentelle ou expérimentale.

Réinspiration, apnée

La réinspiration du gaz expiré, recueilli par exemple dans un sac, entraîne une diminution de FIO_2 et une augmentation de FICO_2 . La baisse de PaO_2 et l'augmentation de PaCO_2 qui en résultent stimulent fortement la ventilation, par le biais des chémorécepteurs centraux et périphériques. L'hyperventilation fait tendre FaO_2 vers FIO_2 et FaCO_2 vers FICO_2 . De plus, la production de CO_2 et la consommation d' O_2 continuent à faire diminuer FIO_2 et à faire augmenter FICO_2 .

Cette situation est dite *asphyxique* et ne peut bien entendu être prolongée longtemps.

L'arrêt ventilatoire ou *apnée*, volontaire ou non, a le même effet.

Retour au début

VIEILLISSEMENT

Le vieillissement désigne l'ensemble des modifications biologiques qui se produisent avec l'âge et qui mènent, en l'absence de tout événement brutal intercurrent, à la mort de l'individu.

La durée maximale de la vie est relativement longue chez l'homme (120 ans) et chez les grands mammifères (70 ans chez l'éléphant indien, 45 ans chez le cheval) alors que la souris et le rat ont des durées de vie de 3 et 5 ans. La durée de vie semble liée à l'âge auquel les différentes espèces peuvent se reproduire. Si l'homme ne vivait que 10 ans, il disparaîtrait de la terre. Donc, dans le génome, la durée de la vie et l'âge de reproduction sont liés. La longévité serait donc optimisée pour que la reproduction soit maximum. Cette théorie de gènes pléiotropiques, ayant des effets bénéfiques chez l'individu jeune et délétères chez le sujet âgé, a été proposée en 1957 par Georges Williams. Autrement dit, dans un environnement naturel, l'évolution semble avoir optimisé les possibilités de reproduction. La situation de l'homme dans le monde vivant est un peu particulière, puisque l'homme peut modifier son environnement. C'est ainsi que, pour des raisons culturelles, les sociétés dites développées ont réduit leur natalité, alors que la durée de vie augmente considérablement. Par contre, dans le même temps, les pays du Tiers Monde voient leurs populations croître rapidement alors que la durée de vie augmente moins nettement. Quoiqu'il en soit, l'homme, dont la durée de vie parmi les mammifères est la plus longue, appartient aussi à l'espèce animale pouvant se reproduire à l'âge le plus tardif.

Le vieillissement modifie peu ou pas les valeurs des grandeurs réglées: glycémie, kaliémie, calcémie, PaCO_2 , pH_a , osmolarité, etc. Par contre, le vieillissement modifie les possibilités de réponse des effecteurs (système réglant) et donc les possibilités d'adaptation de l'individu.

Le vieillissement est dû à l'accumulation de lésions à l'échelon moléculaire: modifications de l'ADN nucléaire, modifications post-translationnelles des protéines, modification ou perte d'ADN par les mitochondries et accumulation de lipides peroxydés dans leur membrane. Ces lésions sont liées soit à un défaut interne dans la réplication de l'ADN, soit à l'action de radicaux libres, de peroxyde d'hydrogène ou de tout autre substance susceptible de léser l'ADN.

Ces lésions cellulaires ont des traductions tissulaires et modifient toutes les fonctions physiologiques. Le problème est de faire la distinction entre les modifications physiologiques et les modifications pathologiques qui se développent de façon préférentielle chez l'homme âgé, comme par exemple l'athérosclérose. C'est ainsi que des personnes âgées indemnes de tout signe d'insuffisance coronarienne ont un débit cardiaque de repos identique à celui d'un groupe d'adultes jeunes, alors qu'une cohorte de sujets âgés «tout venant», dont certains ont une pathologie coronaire latente, a un débit cardiaque moyen diminué. L'augmentation de la pression artérielle moyenne avec l'âge est un fait bien établi. Elle est liée principalement à l'augmentation modérée de la pression systolique du fait de la diminution de la compliance des artères. La diminution de la fréquence cardiaque maximale avec l'âge est liée à une diminution de la réponse des récepteurs β aux stimulations physiologiques de l'exercice et à une réduction du nombre de cellules sinusales. Par ailleurs, la contraction et la relaxation cardiaques deviennent lentes, l'ATPase rapide d'une isoenzyme de la myosine se modifiant et prenant un type lent. Le couplage excitation-contraction est plus long, ce qui se traduit expérimentalement sur une préparation en contraction isométrique par un potentiel d'action plus long, une durée d'augmentation de la concentration calcique intracytosolique plus importante et une contraction de plus longue durée. Ces modifications ne sont pas totalement irréversibles.

Une activité physique plus soutenue permet une restauration partielle des propriétés cardiaques de l'individu âgé.

Les volumes pulmonaires mobilisables diminuent avec l'âge, et en particulier la capacité vitale, qui se réduit environ de moitié entre 20 et 80 ans au profit du volume résiduel. La diminution de la compliance thoracique ainsi que la fermeture progressive des voies aériennes pendant l'expiration expliquent ces modifications. Le nombre de capillaires pulmonaires diminue avec l'âge. La distribution de la ventilation et de la perfusion pulmonaire devient plus hétérogène, expliquant l'apparition, non constante, d'une hypoxémie avec l'âge. Par contre, la PaCO_2 et le pH restent remarquablement constants.

La consommation d' O_2 maximale ($\text{O}_{2\text{max}}$) diminue linéairement avec l'âge. Si aucun événement intercurrent n'intervient, cela permet de prévoir la durée de vie potentielle d'un individu lorsque la $\text{O}_{2\text{max}}$ atteint la valeur de la consommation d' O_2 de repos. Une durée de vie maximale d'environ 120 ans

peut ainsi être calculée. La réduction de O_{2max} avec l'âge chez l'adulte jeune est probablement liée à la diminution du débit cardiaque maximum. Par contre, chez la personne âgée, la diminution de la masse musculaire et la réduction des possibilités de transfert de gaz par le poumon pourraient jouer un rôle.

Le maintien de l'autonomie motrice chez le sujet âgé suppose la préservation d'au moins deux capacités: augmenter l'intensité du métabolisme, et développer des tensions musculaires suffisantes. Elles constituent à la fois le témoin et le facteur du maintien des fonctions de coordination motrice.

La capacité métabolique, exprimée par la consommation maximale d'oxygène (O_{2max}), peut être appréciée indirectement chez des sujets âgés, au moyen d'un test de marche en navette à vitesse progressivement croissante. Elle est directement proportionnelle au niveau moyen de la dépense énergétique quotidienne. La relation entre ces deux paramètres, identique dans les deux sexes, se situe dans la continuité de celle observée chez des individus plus jeunes.

L'évolution de la force musculaire est plus complexe.

La force maximale isométrique, qui atteint sa valeur la plus élevée vers 30 ans, subit ensuite une diminution progressivement accélérée. Ce processus est tellement lent initialement, que des sujets de 60 ans modérément actifs, présentent des valeurs égales à celles d'adultes jeunes. La décroissance est ensuite plus rapide, elle est due à une diminution de la masse musculaire, liée en partie à la diminution du nombre des motoneurones.

La contraction dynamique est modifiée plus précocement. Ceci est lié à l'intervention du cycle étirement-détente, qui permet la réutilisation au cours du raccourcissement de l'énergie élastique stockée au cours d'une contraction excentrique préalable. Ce transfert d'énergie suppose une transition rapide entre les phases excentrique et concentrique. La rapidité de cette transition dépend de qualités musculaires telles que la rapidité d'augmentation de la tension, ainsi que du contrôle nerveux de la coordination entre groupes musculaires antagonistes. La perturbation du cycle étirement-détente détermine une diminution de la force maximale et de la rapidité des mouvements, ainsi qu'une augmentation de leur coût énergétique.

Cette dégradation des qualités métaboliques et motrices peut être limitée par le maintien d'une activité à un niveau proche de celui des individus adultes. Lorsque ce maintien est volontaire, il doit porter de façon spécifique sur l'augmentation de la force et des activités métaboliques.

La diminution de la masse osseuse est en partie liée à la baisse de l'activité physique et à la carence en œstrogènes chez la femme ménopausée. La masse grasse augmente légèrement jusqu'à environ 65 ans et diminue par la suite. Cette évolution semble, en dehors des individus à risque (hypertendu, diabétique, tabagique, etc.), favorable à la longévité chez l'homme. Toutefois, l'expérimentation animale montre que, quel que soit l'animal étudié (rat, daphnie, araignée, protozoaire, guppy, etc.), un régime hypocalorique augmente nettement la durée de vie. La preuve expérimentale manque chez

l'homme.

Les modifications de la fonction rénale avec l'âge sont très variables selon les individus. En général, on constate une diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, sans modification de la créatinine, du fait de la réduction concomitante de la masse musculaire. Mais chez plus d'un tiers de la population, ces débits ne diminuent pas avec l'âge. On peut alors se demander si ces modifications de la fonction rénale, constatées dans une population tout venant, ne relèvent pas de la pathologie.

Les modifications des fonctions cérébrales sont discrètes, si l'on exclut, là encore, les personnes développant des pathologies du vieillissement (Alzheimer, accidents ischémiques cérébraux, etc.). Une perte discrète de la mémoire, une difficulté accrue pour l'apprentissage de nouvelles tâches ainsi qu'une diminution de rapidité dans l'exécution des tâches sont les principales modifications observées.

Le système immunitaire s'altère avec l'âge, avec l'apparition d'une immunodéficience spontanée et de manifestations d'auto-immunité. Un caractère essentiel de cette immunodéficience est la faible prolifération des lymphocytes après un stimulus antigénique. Le nombre global de lymphocytes n'est, en général, pas en cause. Par contre, le nombre de cellules qui prolifèrent est plus faible, ce qui pourrait être lié à une production diminuée d'IG₂, ainsi qu'à une réponse faible à cette interleukine. Les hormones thymiques disparaissent progressivement à l'âge adulte, ce qui entraîne probablement une déficience de la *maturation* des lymphocytes T. Par ailleurs, la production d'Ig par les *plasmocytes* est diminuée, ainsi que leur affinité, phénomène accompagné d'une activité auto-anticorps accrue.

Dans la majorité des cas, le vieillissement n'affecte pas de façon significative les fonctions digestives. On retiendra cependant une diminution de l'ensemble des sécrétions digestives, habituellement sans conséquence clinique du fait du caractère excédentaire des fonctions de sécrétion d'absorption digestive. L'atrophie de la muqueuse gastrique est fréquemment retrouvée chez les sujets âgés: elle peut s'accompagner d'hypochlorhydrie et de pullation microbienne intestinale. Le plus souvent, cette atrophie de la muqueuse gastrique est en fait secondaire à une gastrite à *Helicobacter pylori*. La motricité digestive est globalement diminuée, entraînant essentiellement des troubles de la déglutition et de la continence anale. L'activité des cytochromes P₄₅₀ hépatiques diminue avec l'âge. En plus des modifications de la fonction rénale, ceci explique la sensibilité accrue des sujets âgés vis-à-vis des médicaments.

Les effets physiologiques du vieillissement sont donc variables selon les organes. Ils sont quelquefois difficiles à séparer des effets délétères liés aux maladies du vieillissement.

Retour au début

Lectures conseillées

Astrand PG, Rodahl K. Manuel de physiologie de l'exercice musculaire. Paris, Masson, 1978:507.

Balfour Slonin N, ed. Environmental physiology. St Louis, the CV Mosby Company, 1974:573.

Cabanac M. Le comportement thermorégulateur. J Physiol (Paris) 1979;75:115-78.

Colin J, Houdas Y. Physiologie du cosmonaute. Paris, PUF, coll. «Que sais-je», 1965:124.

Flandrois R. Énergétique de l'exercice musculaire maximal chez l'homme. J Physiol (Paris) 1979;75:195-205.

Houdas Y, Guieu JD. La fonction thermique. Villeurbanne, SIMEP Éditions, 1977:232.

Jequier E. Thermogenèse induite par les nutriments chez l'homme: son rôle dans la régulation pondérale. J Physiol (Paris) 1985;80:12940.

Lévy B. Vieillessement du système artériel. La Presse Médicale, Paris, Masson, 1992;21:1200-1203.

Roberto Frisancho A. Human adaptation. A functional interpretation. St Louis, Toronto, London, the CV Mosby Company, 1979:209.

Scherrer J. Précis de physiologie du travail. Notions d'ergonomie. Paris, Masson, 1978:585.

Questions

NA

1. Associer aux termes indiqués par une lettre majuscule, un ou plusieurs termes indiqués par une lettre minuscule

[A] grandeur réglée

[B] grandeur réglante

[C] système réglant

[D] système réglé

[E] valeur de consigne

[F] différence entre (A) et (E)

[a] constant(e)

[b] variable

[c] effecteur

[d] a comme grandeur de sortie la grandeur réglée

[e] écart

Afficher la réponse

1: Aa (b si système suiveur), Bb, Cc, Dd, Fe

2. Le jeûne

[A] entraîne en semi-aiguë une perte de 40 à 50 % de la masse de graisse d'un sujet normal

[B] entraîne en aiguë une diminution de 40 à 50 % de la masse musculaire

[C] entraîne une réduction de la consommation d'O₂ liée à celle de la masse maigre

[D] entraîne dès les premières heures une mise en route de la néoglucogenèse

[E] entraîne après plusieurs jours la possibilité d'utiliser des corps cétoniques par la plupart des tissus

[F] entraîne une augmentation du rapport des concentrations d'insuline et de glucagon

Afficher la réponse

2: A, C, E

3. La surcharge pondérale peut être liée

[A] a un déséquilibre entre entrées et sorties énergétiques

[B] a des entrées supérieures aux sorties

[C] a une augmentation de la masse maigre

[D] a des lésions hypothalamiques

[E] a une carence en leptine

Afficher la réponse

3: A, B, D, E

4. Les propositions suivantes concernent la pesanteur

[A] en immersion, l'influence de la pesanteur est supprimée au niveau de tous les organes

[B] la pesanteur au niveau du sol est caractérisée par l'accélération qu'elle donne à tous les corps

[C] la pression hydrostatique est directement liée à la pesanteur

[D] une pression de l'atmosphère correspond à environ 10 mètres d'eau

[E] la pesanteur provoque lors du passage de la position couchée à la position debout un déplacement de sang vers le poumon

Afficher la réponse

4: B, C, D

5. Les propositions suivantes concernent l'adaptation au chaud

[A] la charge thermique peut être interne ou/et externe

[B] l'adaptation au chaud se fait par augmentation de la conductance

[C] l'adaptation au chaud se fait par vasodilatation

[D] l'évaporation à partir de la sueur joue peu de rôle dans la lutte contre le chaud

[E] le débit sanguin cutané peut atteindre 6 l/min dans la lutte contre le chaud

Afficher la réponse

5: A, B, C, E

6. Ces propositions concernent l'altitude

[A] la fraction d'O₂ dans l'air est indépendante de l'altitude

[B] la pression partielle d'O₂ dans l'air est indépendante de l'altitude

[C] la pression partielle alvéolaire de CO₂ diminue en altitude du fait de la diminution de la pression atmosphérique

[D] la pression partielle alvéolaire de CO₂ diminue en altitude du fait de l'hyperventilation

[E] la concentration en O₂ dans le sang artériel augmente lentement après exposition en altitude du fait de la sécrétion d'érythropoïétine

Afficher la réponse

6: A, D, E

7. Quelles sont parmi les propositions suivantes concernant les échanges gazeux celles qui sont vraies ?

[A] à fraction inspirée constante, l'O₂ entraîne toujours une augmentation de PaO₂ qui tend vers PIO₂, lorsque la ventilation augmente

[B] à débit inspiré d'O₂ constant (1 l/min) apporté en supplément, la PaO₂ augmente avec la ventilation

[C] le mélange de 50 % d'air avec 50 % d'azote pur donne une FIO₂ de 10,5 %

[D] la réinspiration dans un sac étanche de 5 l provoque à la longue une hypocapnie liée à l'hyperventilation

[E] l'asphyxie est l'association d'une hypercapnie et d'une hypoxie

Afficher la réponse

7: A, C, E

8. Quelles sont parmi ces propositions concernant la plongée celles qui sont vraies ?

[A] la pression atmosphérique augmente d'environ 1 atmosphère tous les 10 mètres

[B] la fraction d'O₂ qui donnerait à 90 mètres la même P_{IO₂} qu'au niveau de la mer est de 2,1 %

[C] la décompression, glotte fermée, entraîne une augmentation du volume gazeux intrathoracique

[D] la dissolution des gaz dans les tissus est fonction de la profondeur de la plongée et de sa durée

[E] dans la plongée en apnée, à la remontée la PaO₂ augmente

Afficher la réponse

8: A, B, C, D

Réponses

NA

1: Aa (b si système suiveur), Bb, Cc, Dd, Fe

2: A, C, E

3: A, B, D, E

4: B, C, D

5: A, B, C, E

6: A, D, E

7: A, C, E

8: A, B, C, D

Index

0-9

1,25(OH)₂D₃

calcémie,338

et phosphate inorganique,345

A

ABP,475

Absorption intestinale

eau et électrolytes,436437438

glucides,431432

lipides,434435

protéines,433434

vitamines,435436

Accélérations, adaptation à,587588

Acclimatement,585586

Accouchement, phénomènes hormonaux,484

Acéto-acétate, réabsorption rénale,348

Acétylcholine

canal-récepteur à,1819

effets cardiaques,196

neurotransmetteur,47

sécrétion gastrique,415416417

système nerveux végétatif,55

Acide(s)

aminés

absorption intestinale,433

barrière hémato-encéphalique,44

indispensables,550

réabsorption rénale,348

arachidonique,21

biliaires,428429

fixes, source alimentaire,329330

folique, absorption intestinale,436

organiques faibles, excrétion rénale,351352

palmitique, équivalences bioénergétiques,531

urique, comportement rénal,350

Acidose métabolique,335336

réponse ventilatoire,405

Acinus hépatique de Rappaport,422

ACTH,447448449

Actine,560

myocyte cardiaque,204205

Activateurs du plasminogène,519

Activine,475

Activité intrinsèque de ligands,27

Adaptations,581582583584585586587588589590591592593594595596

Adénylyl cyclase,1920

ADH,voir Hormone antidiurétique

Adhésion plaquettaire,513514

Adrénaline,459460461462463

neurotransmetteur,56

stress,184

Adventice,228

Aérobiose, métabolisme énergétique,537538539540541542

Agrégation plaquettaire,514515

Agressivité,126

Aire motrice supplémentaire (AMS),9192939495116

Aires

de Broca,121
corticales,105106107
motrices,919293949596
pariétales associatives,95
sensorielles associatives,117
somesthésiques,116117
de Wernicke,121
Alcalose métabolique,336405
réponse ventilatoire,405
Aldostérone,456457
et équilibre acidobasique,333
et potassium,327328
et sodium,312313
Alimentation,168169170171172173174175
Aliments, besoins quotidiens,551
Allaitement,451484
et ocytocine,153155156
phénomènes hormonaux,484
Alliesthésie,170
Allocortex,114
Altitude, adaptation à,589590591592
Amaigrissement et réduction des apports alimentaires,583
Amidon, absorption intestinale,431
Amnésies,123
Amortissement des ondes de débit sanguin,235
AMPC, second messager intracellulaire,1922232425
Amplification du signal au niveau cellulaire,2526
Amylase
pancréatique,420

salivaire,408

Amygdale,125126127129

Amyline,470

Anaérobiose, glycolyse,536

Anastomoses artérioveineuses,248

cutanées,262

Androgen binding protein,475

Androgènes,475476477478

aromatisation,180

différenciation sexuelle du système nerveux,180

surrénaux,455456

ANF,voir Facteur atrial natriurétique

Angiotensine,456voir aussi Système rénine-angiotensine

Anions organiques essentiels, réabsorption rénale,349

Anœstrus et allaitement,153

Anse de Henle,282283297298299

multiplication à contre-courant,302

Antagonisme compétitif et non compétitif de ligands,2728

Anticorps,voir Immunoglobulines

Antigène,500

cellules présentatrices de,498

présentation,500501502503504

reconnaissance par les lymphocytes,503

Antiport,7

Antithrombine III,519

Anus, sphincters,440

Anxiété,126

Aphasie,121

Apnée,592

Appareil

juxtaglomérulaire,284285

et sécrétion de rénine,457

vestibulaire,voir Système vestibulaire

Arbre bronchique,365366367368

Arc baroréflexe,216

Archipallium,114

Aromatase,181

Artère(s)

coronaires, rappel anatomique,194

élastique,228229230231

Artérialisation du sang,395396397398399

Artérioles,247

Aspartate, neurotransmetteur,56

Astrocytes,43

AT III,voir Antithrombine III

ATP

intramyocardique, concentration,210

réserves musculaires,568

Atriopeptine,voir Facteur atrial natriurétique

Audition,136137138139140141

Auscultation cardiaque,211

Autorégulation du débit sanguin

cérébral,264

coronaire,261

rénal,289290291292

Autostimulation,127

Aversion,127

Axe corticotrope, régulation de l'activité,185

B

Balance tubuloglomérulaire,295308

Bandes des fibres musculaires,559560

Barorécepteurs,125241242

et ventilation,402

Barrière

de défense de l'organisme,493494

glomérulaire aux macromolécules,286287

hémato-encéphalique (sang-cerveau),44

sang-LCR,44

Bases

organiques faibles, excrétion rénale,352

source alimentaire,330

Bâtonnets,130131132

Besoins

énergétiques,549550

en oxygène,550

protidiques,550

Bicarbonates

absorption intestinale,437

forme de transport de CO₂,393394

réabsorption rénale,330

Bicouche lipidique membranaire,2

Bilan

énergétique global,540541

d'hémostase,487

Bile, sécrétion et excrétion,428429

Bilirubine,427

Bioénergétique,529530531532533534535536537538539540541542543544545546547548549550551552553554555556557

contraction musculaire,568569570571572573

Boissons,175176177

Boucle de régulation,552

Branches ascendante et descendante de l'anse de Henle,298299

Bronches,365366367368

Bronchoconstriction, mécanismes,369370

Bronchodilatation, mécanismes,370

Bronchomotricité,368369370371

Bulbe

contrôle de la ventilation,400

olfactif,145

C

Caillot, rétraction,516

Calcioprotéines,23

myocardiques,202

Calcitonine,487

calcémie,339

Calcium

absorption digestive,338

bilan rénal de,337338339340341342

calcitonine,339

couplage excitation-contraction myocardique,201202

entrées et sorties,338

intracytoplasmique myocardique,201202

et magnésium,343

métabolisme,485486487488489

mouvements entre os et liquide extracellulaire,338339

neurotransmission,54

parathormone,339

potentiel d'action, SNC,54
répartition dans l'organisme,337
second messenger intracellulaire,1722232425
cellule endothéliale vasculaire,242243
myocardique,202
variations des apports alimentaires,340
Calculs biliaires,426
Calorimétrie,542543544
Canaux
collecteurs,301
ioniques membranaires,3491011121314151617
activation par interaction ligand-récepteur,1819
myocardiques,198
nœud sinusal,198
potentiel d'action neuronal,111516383940
potentiel post-synaptique, SNC,5152
semi-circulaires,141
de Wolff et de Müller,474
Capacité
pulmonaire totale,359
résiduelle fonctionnelle,359
de transfert,388
Capillaires,247248249250251
lymphatiques,258
Carboxypeptidases pancréatiques,420
Cartes neuronales,120
Catabolisme protéique hépatique,425426
Catécholamines,459460461462463
effets cardiaques,201

neurotransmetteurs,56
et potassium plasmatique,277
thermorégulation,167
Catéchol-O-méthyltransférase,460
CD, molécules,507
Cellule(s)
antéhypophysaires,447
bioénergétique,534535536537538539540541
C thyroïdiennes,487
caliciformes intestinales,431
cérébelleuses,8990
ciliées, épithélium respiratoire,372
endothéliale,225226227
épithéliales intestinales,431
gliales, système nerveux central,43
de Leydig,474475476477478
à mucus gastriques,413
musculaire lisse de la paroi artérielle,232
de Paneth,431
pariétales gastriques,413
pénétration intracellulaire de glucose,469
présentatrices de l'antigène,498
principales gastriques,413
de Purkinje,358990
de Renshaw,73
réponse
amplification du signal,2526
modulation d'amplitude et de sensibilité,24
de Schwann,3343

de Sertoli,473

Centre(s)

de contrôle de la ventilation,400

pneumotaxique,400

de la soif,176177

Cervelet,8788899091

CGRP,487

Chaîne respiratoire,538539

Chaleur

adaptation à,585586

exposition à et débit sanguin cutané,585

production de,166

Champ(s) récepteur(s),99

périphérique,91

réiniens,131

Charge

acide et basique,333334

myocardique,205206207

Chaud, lutte contre le,166167

Chémorécepteurs, contrôle de la ventilation,400402403

Chlore

absorption intestinale,437

épithélium bronchique, mouvements,373

Choc spinal,77

Cholécystokinine, sécrétion pancréatique,420

Cholestérol, absorption intestinale,434435

Chromatolyse,45

Chylomicrons,435

Chymases myocardiques,217

Chymotrypsine pancréatique,420

Cils, épithélium respiratoire,372

Cinéangiographie cardiaque,212

Circuits neuronaux réverbérants,43

Circulation,225226227228229230231232233234235236237238239240241242243244
245246247248249250251252253254255256257258259260261262263264

capillaire,246247248249250251

cérébrale,263264

coronaire,261262

consommation d'oxygène,216

cutanée,262263

lymphatique,258259260261

porte,257258

pulmonaire,261379380381382383384385

Cisaillement vasculaire,243

Citrate, réabsorption rénale,349

Climats extrêmes, adaptation,585586

CO₂

et affinité de l'O₂ pour l'hémoglobine,391

production, et équilibre acidobasique,279280281

réponse ventilatoire,403404405

transfert alvéolocapillaire,388389

transport sanguin,393394395

Coagulation,516517518519

inhibiteurs,519

Cochlée,138139140141

Coefficient

de diffusion,4

de partition,3

de similitude biologique,548

d'ultrafiltration,287

Cœur

contraction,197198199200201202203204

innervation,195196216

rappel anatomique,193194195196

système nerveux végétatif,70195196

Colère,125

Colipase pancréatique,420

Colliculus supérieur,136

Côlon,439440441

Colonnes

corticales,115

dorsales,100101102

motrices,93

somesthésiques,100

visuelles,136

Compartiments liquidiens,267268269270

Complément, activation du,494495

Complexe moteur migrant,439

Compliance,206

aortique,216

passive du ventricule,215

pulmonaire,voir Mécanique ventilatoire

vasculaire,236237

Comportement

parental,182

sexuel,179180181182183

stress,186187

Concentration(s)

des gaz respiratoires,386

ioniques transmembranaires,10

unités de mesure,270

Conductance des canaux ioniques,1415

potentiel d'action neuronal,394041

Conduction

échanges énergétiques par,533

de l'influx nerveux,4041

nerveuse,40414298

Cônes réiniens,129

Conscience,128

Conservation de la masse et de l'énergie,529

Consommation d'oxygène

cérébrale,4041

équivalent énergétique,543

et exercice musculaire,570571

maximale,570

équivalent énergétique,545

myocardique,216

exercice musculaire,217

maximale,217218

Contraction

cardiaque,197198199200201202203204205206207208209210

isovolumétrique,210

musculaire

aspects mécaniques,563564565566567568

dépenses énergétiques,545546

Contrôle

hypothalamo-hypophysaire, cycle ovarien,481

de la ventilation,400401402403404405

Convergence, système nerveux central,4243

Coopération cellulaire, immunité spécifique,505506507

Coronaire, circulation,261262

Corps

genouillé latéral du thalamus,132133

lamellaires,361

Corpuscule

carotidien, contrôle de la ventilation,403

de Meissner,99

de Pacini,99

de Ruffini,99

Cortex

cérébelleux,8788

cérébral,114115116117118119120121122123

associatif,117118119120

somesthésique,969798

visuel,134

cingulaire,122123124125126

pariétal,117118119120122

préfrontal élargi,120121

prémoteur,9596123

rénal,281

surrénal,453454455456457458459

Corticolibérine,184185186

Cortisol

stress,185voir aussi Glucocorticoï des

Couches

du cortex cérébral,114115

rétiennes,129130

de la substance grise médullaire,100

Couplage

excitation-contraction

muscle squelettique,562563

myocardique,201202

oxydation-phosphorylation,539

Courants ioniques transmembranaires,1617

myocardiques,198199

Courbe

de dissociation de l'oxyhémoglobine,389390

pression-volume

artérielle,237

thoracopulmonaire,358359

ventriculaire,213214215

tension-longueur myocardique,205206

de Wundt,170

CPA,voir Cellules présentatrices de l'antigène

Créatinine, comportement rénal,350351

Crête ampullaire,142

CRH,voir Corticolibérine

Croissance,187188189190

Cycle

cardiaque,210211

entérohépatique de l'urée,440

de Krebs,538

menstruel,481482

déclenchement à la puberté,179

Cytoarchitecture corticale,114115

D

Débit(s)

cardiaque,212

contrôle,216218219

exercice musculaire,220221571

et pression artérielle pulmonaire,380

valeur normale,218

defiltration glomérulaire,285286287288289290291292293

lymphatique,260

sanguin(s)

cérébral,4041263264

coronaire,218261

cutané, exposition à la chaleur,585

hépatique,258

locaux,249

mesure,244

rénal,285289290291292293

veineux,252

ventilatoires,380

Décérébration,8182

Décompression des plongeurs,592

Défécation,68

Défensines,494

Déficit d'O₂, exercice musculaire,572

Dégénérescence wallérienne,4546

Déglutition,409410411412413

Dénutrition,583584

Dépense énergétique,545546547548

contraction musculaire,568569570571572573

couverture alimentaire,548549550551552

de fond,547548

Dépolarisation membranaire

canaux ioniques,11151637

musculaire,563

myocardique,200

neuronale,3740

nœud sinusal,200

Dépression à long terme (DLT),91

Dermatomes,100

Déshydratation extracellulaire,313

Désynchronisation interne,159160

Dette d'O₂, exercice musculaire,572

Diacylglycérol,212223

Diagramme de Small,426

Diapédèse,495

Diaphragme,376377

Diastasis,211

Diencéphale,31

Différence(s)

de potentiel transmembranaire,45

régionales de ventilation,363

Différenciation sexuelle,177178179473474

Diffusion,4

alvéolocapillaire,386387388389

et shunt,396

transmembranaire facilitée,3

Digestion,4074084094104114124134144154164174184194204214224234244254264
27428429430431432433434435436437438439440441

Dimorphisme sexuel,178

Diphosphoglycérate et affinité de l'O₂ pour l'hémoglobine,391

Disaccharidases intestinales,433

Disques

de Merkel,9899

optiques,130

Distensibilité

pulmonaire,360361362363

vasculaire,236

Distension des vaisseaux pulmonaires,380382

Diurétiques,312326327

équilibre acidobasique,333

Divergence, système nerveux central,4243

Dominance oculaire,136

Dopamine

neurotransmetteur,56

récepteurs,61

thermorégulation,167

Douleur,103104

Dynorphine,104

et vasopressine,156

E

Eau

absorption intestinale,438440

besoins,551

bilan rénal,316317318319320321322323

corporelle totale,267

entrées et sorties,316

mouvement

capillaires pulmonaires,384

entre cellules et compartiment extracellulaire,274275276277278279280281
transendothélial,271272273
restriction,318
surcharge,319
ECG,202
courants myocardiques,200
Échanges
capillaires,249250251
gazeux respiratoires,385386387388389390391392393394395
exercice musculaire,573574575
thermiques,530531532533534
Échocardiographie cardiaque,211
Écoulement laminaire versus turbulent,366
Ectothermie,164
EDRF,voir Monoxyde d'azote
EEG,voir Électroencéphalogramme
Effet
espace mort,397
shunt,397
hypoxémie,399
Égesta, méthode de mesure énergétique,543
Élastance vasculaire,236
Élastase pancréatique,420
Élasticité pulmonaire,360361362363
Électroencéphalogramme,107108109110
Électrogenèse cérébrale,107108109110111112113114
Électrolytes
absorption intestinale,437438439440
anse de Henle, transport,297298299

besoins alimentaires,551

canaux collecteurs, transport,301302

plasmatiques et du liquide interstitiel,268

mouvements,271272273274275276277

tubule

contourné distal et collecteur initial, transport,299300

proximal, transport,293294295296

Électrophysiologie de la membrane

cellulaire,9101112131415161736373839404142

Embden-Meyerhof, voie de,536537

Émotions,125126127128

Encéphale

rappels anatomiques et fonctionnels,31 voir aussi Circulation cérébrale, Cortex
cérébral, Noyaux

Endocarde,194

Endolymph,138

Endothélines,242243

Endothélium

artériel et contrôle du tonus vasomoteur,241242243

capillaire, passage d'eau et de substances dissoutes,271

vasculaire et hémostasie,512521522523524525526

veineux,251252

Endothermie,164

Énergétique myocardique,208209

Énergie

chimique,530531

conservation de,529

échanges,530531532533534

estimation de la variation des stocks,544545

exercice musculaire, adaptation du métabolisme énergétique,570571572573

hydraulique, artères,231232

mécanique,531532

mesure du métabolisme énergétique,543544545

thermique,532

unités de mesure,530

Enképhalines,6263104

Entérocytes,431432

Entérokinase,419

Entraînement

adaptation cardiovasculaire à l'exercice,217218219220221222

musculaire,566567568

Enzymes

pancréatiques,419420

salivaires,408*voir aussi* au nom de chaque enzyme

Épines dendritiques,33

Épiphyse,161163

Epithélium

alvéolaire,374375

pigmentaire de la rétine,131132

trachéobronchique,372373374375

Équation

de Goldman, Hodgkin et Keynes,37

de Nernst,637

de Starling,384

Équilibre acidobasique

et calcémie,302309333341

contrôle,330331332

et excrétion rénale de potassium,325326

et flux rénaux d'ions H^+ et de bicarbonates,332333334

et magnésium,344

et mouvements de potassium,278

et production de CO₂,279280

et ventilation,279280281 voir aussi Bicarbonates, Ions H⁺, Systèmes tampons

Érythropoïétine,392393

Espace

de Disse,423

de distribution,269

mort,

alvéolaire,387

évaluation de,387

poumon normal,387

Estomac,413414415416417418

motricité,417418

sécrétion,414415416417

Évaporation, échanges énergétiques par,533534

Éveil,110

Excrétion

biliaire,429430

urinaire

de protéines,286

de sodium,308309310311312313

Exercice musculaire

adaptation(s)

cardiovasculaires,217218219220221222

du métabolisme énergétique,570571572573

respiratoire,573574575576

rendement,220

et résistances vasculaires pulmonaires,382

variation de pression artérielle pulmonaire,381

Expiration,378

forcée, relation volume-débit,366367368

Extracellulaire, liquide, composition,268

F

Facteur

atrial natriurétique,217459460

excrétion rénale de sodium,311

vascularisation rénale,287288

de la coagulation,516517

endothélial hyperpolarisant,242

intrinsèque,413415

absorption de la vitamine B12,436

neurotrophiques,46

Willebrand,513

dosage,516

FAD,voir Flavine adénine dinucléotide

FADH₂,538539

Faim,168169170171172173174

hypothalamus,63

Faisceau(x)

de His,195

moteurs médullaires,7980

musculaires,559

pyramidal,8082

sensitifs médullaires,868788

spinothalamique,102103

FAN,voir Facteur atrial natriurétique

Fatigue musculaire,576577

Fente synaptique,47

Fer, absorption intestinale,438

Ferritine,438

Fibre(s)

corticocorticales,115

musculaires squelettiques,559560

types,562

myocardique

contraction,205206207

relaxation,208

nerveuses sensibles,8283

Fibrine,518

Fibrinogène,518

dosage,520

Fibrinolyse,518519520521

Fick, principe, mesure du débit

cardiaque,212

et débit sanguin cérébral,263

Fièvre,165

hypothalamus,6364

Filaments fins et épais

musculaires,560561

myocardiques,204

Filtration glomérulaire,285286287288289290291292293

Flavine adénine dinucléotide,535

Flore colique,439

Foie,421422423424425426427428429

et sécrétion d'IGF,450

Folate, absorption intestinale,436

Follicules pileux,99

Fonctions supérieures

cérébrales,114115116117118119120121122123124125126127128129130

Force(s)

de cisaillement vasculaire,243

électriques transmembranaires,45

musculaire

entraînement,566567568

et étirement du muscle,564

graduation,565566

maximale,564565

unités,214

Formation réticulée,80110111

Fovéa,130

Fraction

d'éjection,212215

des gaz respiratoires,386

Fréquence

cardiaque,202203204

exercice musculaire,218219570

et force de contraction myocardique,207

valeur normale,214

respiratoire, exercice musculaire,573

Frisson,546

Froid, adaptation au,166167585

FSH,449

cycle ovarien,480481482

Fuseau neuromusculaire,7475

G

GABA, neurotransmetteur,56

Gaine de myéline,33

Gap junctions,17

Gastrine, sécrétion gastrique,415416417

Gaz

carbonique,voir CO₂

intestinaux,439440

respiratoires,385386387388389

GH,voir Hormone de croissance

GHRH,449

Glande(s)

endocrines,445446447448449450451452453454455456457458459460461462463464
4654664674684694704714724734744754764774784794804814824834844854864874
88489

pinéale,voir Épiphyse

salivaires,407

surrénale,452453454455456457458

Glomérule

olfactif,145

rénal,282

passage de macromolécules,286287voir aussi Débit de filtration glomérulaire,
Filtration glomérulaire

GLP 1,471

Glucagon,470471472

Glucides

absorption intestinale,431432

alimentaires, besoins,550

consommation, exercice musculaire,572573

et insuline,468469

métabolisme et cortisol,453

Glucocorticoïdes,453454455456

effets physiologiques,457458

stress,184185

synthèse de surfactant,361

Glucorécepteurs,169170

Glucose

et barrière hémato-encéphalique,45

comportement rénal,348

équivalences bioénergétiques,530531

Glutamate, neurotransmetteur,56

Glycémie

normale,348

régulation,555*voir aussi* Glucides, Glucose, Glucagon, Insuline

et sensation de faim,169170

Glycentine,471

Glycine, neurotransmetteur,56

Glycocalyx,197

Glycogène,423

Glycolyse,536537

anaérobie,568569570571572

Goût,143144145

et olfaction,170171

préférences gustatives,171

Gradient osmotique corticopapillaire,302303

Graisse brune,540

Granulations de Paccioni,44

Granules plaquettaires,514515

Grêle,*voir* Intestin grêle

Grossesse,483484

hormones sexuelles,483

et ocytocine,153

Guanylyl cyclase,22

H

Haptocorrine,436

Hémoglobine,389390391

affinité pour l'O₂,390391

courbe de dissociation,389390

rôle,394395

Hémostase,511512513514515516517518519520521

bilan,521

Héparine cofacteur,519

Hépatocytes,422423424

Hippocampe,48123124125126

Histamine

neurotransmetteur,56

sécrétion gastrique,415416

HLA, molécules,500501502503504

Homéostasie,581

du milieu intérieur, hypothalamus,149

Homéothermie,546

Horloges biologiques,157158159160161162163

Hormone parathyroïdienne,voir Parathormone

Hormone(s)

accouchement,484

adrénocorticotropique,447448

antéhypophysaires,447448449450451

antidiurétique,150151152153154155156157310451452

canal collecteur rénal,301

et équilibre acidobasique,333

de contrôle du métabolisme énergétique,555

corticostéroïdes,453454455

de croissance,188189449450451

gonadotropes,449

hypothalamiques,447

lactation,484

placentaires,483

post-hypophysaires,150151152153154155156157455456

sexuelles

et croissance,190

femme adulte,479480481482

homme adulte,476477478

récepteurs cérébraux des,178*voir aussi* Androgènes, Œstrogènes, Progestérone

thyroïdienne,448

thyroïdiennes,463464465466

et croissance,190

production de chaleur,166*voir aussi* au nom de chaque glande et de chaque hormone

Hydrates de carbone

absorption intestinale,431432

métabolisme hépatique,423*voir aussi* Glucagon, Glucose, Glucides, Insuline

Hydrocéphalie,45

Hydroxybutyrate, réabsorption rénale,348

Hyperaldostéronisme primaire,314

Hyperbarie,592593

Hypercalcémie,342

Hypercapnie, débit sanguin cérébral,263

Hyperhydratation extracellulaire,314315

Hyperkaliémie,328329

Hypernatrémie,321

aiguë,276

Hyperphosphatémie,347

Hypertension artérielle systémique,245

Hyperthermie,554

Hyperventilation, synthèse de surfactant,362

Hypnogramme,108109110111

Hypocalcémie,342

Hypocapnie, débit sanguin cérébral,263

Hypokaliémie,328

Hyponatrémie,320321

hypertonique,276

et sécrétion d'aldostérone,456

Hypophosphatémie,347

Hypophyse,445446*voir aussi* Hormones antéhypophysaires, Hormone antidiurétique, Ocytocine

Hypothalamus,626364446

comportement sexuel,177178179180181182183

croissance,187188189190

régulations neuroendocriniennes,149150151152153154155156157

et rythmes biologiques,157158159160161162163

sommeil,112

thermorégulation,6364163164165166167

Hypothermie,554

Hypoventilation alvéolaire,399

Hypovolémie, vascularisation rénale,292

Hypoxémie,398399

Hypoxie et sécrétion d'érythropoïétine,392

I

IGF,450

IGF-1,189

îlots de Langerhans,466467

Immersion, adaptation,586587

Immobilisation prolongée, adaptation à,586587

Immunité

non spécifique,493494495496497498

spécifique,498499500501502503504505506507508

coopération cellulaire,505506507508

Immunoglobulines,499500

coopération cellulaire,505506

salive,409

Immunologie,4934944954964974984995005015025035045055065075085095105115
12513514515516517518519520521522523524525526

Impédance artérielle,238

Indolamine, neurotransmetteur,56

Inflammation aiguë,494495496497

Influx nerveux, conduction,4041

Inhibine,475

Inhibiteurs de la coagulation,519

Inhibition

latérale,43

de la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, modifications cellulaires,269

réciroque,70

récurrente,66

Inositol triphosphate,2160

Inotropisme,206

et fréquence cardiaque,208

Inspiration,375376377378

Insuffisance

cardiaque et pression hydrostatique capillaire,273274

circulatoire périphérique,244245

Insuline,467468469470

potassium, transfert intracellulaire de,276

utilisation cellulaire du glucose,169

Interaction

actine-myosine,561562

ligand-récepteur,262728

activation des canaux ioniques membranaires,1819

activation enzymatique de la synthèse des seconds messagers,192021

Interneurones,35

cérébelleux,8990

corticaux,115

médullaires,73

Intestin grêle,429430431432433434435436437438439

motricité,438439

Intima, paroi artérielle,225226227

Intracellulaire, liquide, composition,268269

Iode et thyroïde,463

Iodothyronines,463464465466

Ion,voir au nom de chaque ion, Canaux ioniques membranaires

Ions H^+

et affinité de l' O_2 pour l'hémoglobine,389

bilan,329330331332333

excrétion rénale,330331

mouvements transmembranaires,278

réponses à des variations de production,332333

sécrétion gastrique,413

transport dans le tubule rénal,294295300voir aussi Équilibre acidobasique,
Systèmes tampons

IRM cardiaque,212

Isocortex,114

J

JAK,450

Jeûne

adaptation au,583584

métabolisme énergétique,555

Jonction neuromusculaire,72

synapse,4748495051

K

Kaliémie, régulation rénale,325

Kallicréine, vascularisation rénale,290

Kinines

réaction inflammatoire,495

vascularisation rénale,290

Kinocil,141142143

L

Lactase,432

Lactate, réabsorption rénale,348

Lactation,451484

Lamina propria,432

Langage,121

Larynx,365

Lemnisque médian,100101102

Leptine,172

LH,449

cycle ovarien,481482483484

Libre cours,158

Ligand,8

interaction avec le récepteur,1819202122262728

Ligne M,560

Lipase(s)

gastrique,415

pancréatique,420

Lipides

absorption intestinale,434

alimentaires, besoins,550

catabolisme énergétique,540

consommation, exercice musculaire,572573

effets de l'insuline,469

membranaires,1

métabolisme hépatique,423424

Liquide

céphalorachidien,4445

interstitiel, composition,270

Locked in syndrom,128129

Loi

de Laplace,214215

de Starling,213214

des surfaces corporelles,547548

Lymph,258259260261

Lymphocytes,498499

coopération cellulaire,505506507

reconnaissance des antigènes,503

Lymphoedème,260

Lymphoïdes, organes,499

Lysosome,497

Lysozyme,494

M

Macromolécules, filtration glomérulaire,285286

Magnésium, bilan,342343344

Malnutrition,583584

Marche et retour veineux,254255

Masse

conservation de la,529

corporelle biologiquement active,547

échangeable,270

Mastocytes et bronchoconstriction,371

Matière, échanges de,530

Matrice extracellulaire

myocardique,197

de la paroi artérielle,228

Mécanique ventilatoire,357358359360361362363364

Mécanismes de défense non spécifiques,493494495496497498

Mécanorécepteurs,96

bronchiques,368

Média, paroi artérielle,227228

Médiateurs,18

bronchoconstricteurs,371

de l'inflammation,495496497

phospholipidiques,524

Médullosurrénale,452453454455456457458

système nerveux végétatif,6468

Mélatonine,161162163

Membrane

basilaire,138139140

otolithique,142

Membre fantôme,103

Mémoire,46123124125

immunitaire,507508

Ménopause,482483

Mésencéphale,31

Métabolisme

de base,547548

local et vasodilatation,249

phosphocalcique,485486487488489

Micelles,426

Microcirculation,246247248249250251

Microgravité, adaptation à la,586587

Microvillosités intestinales,430

Miction,69

Minéralocorticoïdes,456457458

Mitochondries, métabolisme énergétique,537538

et exercice musculaire,569

Modulation d'amplitude et de sensibilité de la réponse cellulaire,24

Moelle épinière, fonctions motrices,7273747576777879

Molécules CD,507

Monoamine oxydase,460

Monoxyde d'azote,2258

endothélium vasculaire,241242

relaxation gastrique,418

Mosaïque fluide,2

Motoneurones,357273

Motricité

bronchique,368369370371

du côlon,440441

gastrique,418419

de l'intestin grêle,438439

musculaire,72737475767778798081828384858687

vésiculaire,429

MSH,449

Mucines,408409

Mucoviscidose,374

Mucus

gastrique,415

trachéobronchique,372

Müller, canal de,474

Multiplication de concentration à contre-courant,302

Muqueuse intestinale,430

Muscles

respiratoires,375376377378379

striés,559560561562563564565566567568569570571572573574575576577

Mutisme akinétique,129

Myéline, gaine de,33

et vitesse de conduction de l'influx nerveux,4041

Myocarde,193

croissance,209210

Myocyte cardiaque,196197

appareil contractile,204205206207

relaxation,208

Myofibrilles,559560

Myosine

myocyte cardiaque,204205

musculaire559560561

N

NAD,voir Nicotinamide adénine dinucléotide

NADH,535536

Néocortex,115

Néphron,282283

Nerf

optique,132

pneumogastrique,64

sécrétion pancréatique,421

Nernst, équation de,6

Nerve growth factor,4346

Neurone(s),3233343536

cérébraux,114

magnocellulaires,154

à ocytocine,154

à vasopressine,154*voir aussi* au nom de chaque neurone

Neuropeptides,60616263

Neurophysines,150

Neurotensine, sécrétion pancréatique,421

Neurotransmetteurs,474849505152535455565758

faim et satiété,169170

potentiels postsynaptiques, PPSE, PPSI, SNC,5152

soif,176177

système nerveux végétatif,656667*voir aussi* au nom de chaque transmetteur

Neurotrophines,46

Neurotrophiques, facteurs,46

Nez, rôle dans la ventilation,364

NGF,*voir Nerve growth factor*

Nicotinamide adénine dinucléotide,535

NO,*voir* Monoxyde d'azote

Nocicepteurs,102

Nœud(s)

de Ranvier,41

sinusal et auriculoventriculaire,195

Noradrénaline

neurotransmetteur,56

système nerveux autonome,6667

thermorégulation,167

Noyau(x)

cérébelleux,89

des colonnes dorsales,101

gris centraux, fonctions motrices,8384

moteur,72

rouge,8081

NRT,108

Nucléases pancréatiques,420

Numération plaquettaire,515516

O

O₂

affinité de l'hémoglobine,391

consommation

équivalent énergétique,543

et exercice musculaire,573574575576

et hormones thyroïdiennes,465

réponse ventilatoire,404405

transfert alvéolocapillaire,388389

transport sanguin,389390391392393

Obésité,168584585

Ocytocine,150151152153154155156157

Oedème,260314315

cérébral,45

œ, système nerveux végétatif,68

Œsophage, rappel anatomique,409410

Œstrogènes,480481482483

Olfaction,144145

Oligodendrocyte,3343

Ondes EEG,voir Électroencéphalogramme

Oogenèse,479480

Opsonisation,497

Oreille,136137138139140

Organe(s)

de Corti,138139140

lymphoïdes,499

tendineux de Golgi,77

Organisation du mouvement,122123

Oscillateurs,108

Osmorécepteurs,317

périphériques,154

du système nerveux central,64154

Osmose,56

Otolithes,142

Où et quoi (cortex associatifs),117

Ovaire,479480481482483484

Oxydation-phosphorylation, couplage,539

Oxydoréduction,535

Oxygène,voir O₂

Oxyhémoglobine, courbe de dissociation,389390

Oxyntomoduline,472

P

P50,390

Pacemakers,108

PaCO₂, voir PCO₂ artérielle

PAI, 521

Palabilité, 170

Paléopallium, 114

Pancréas

endocrine, 466467468469470471472

exocrine, 418419420421

Pantalons anti-G, 551

Papilles gustatives, 143144171

Parasympathomimétiques, 67

Parathormone, 486487

calcémie, 339

et équilibre acidobasique, 302

magnésium, 343344

phosphate inorganique, 346

Paroi capillaire, 249

Passage hépatique obligatoire, 257

Patch-clamp, 111213

PCO₂

et contrôle de la ventilation, 401 voir aussi CO₂

Pepsinogène, 415

Peptide(s)

natriurétique auriculaire, voir Facteur atrial natriurétique

opioïdes, 58103104

Péricarde, 194

Périlymphe, 138

Péristaltisme gastrique, 418

Perméabilité ionique membranaire, 11

Peur, 125126127

pH

du LCR, contrôle de la ventilation,402403

plasmatique normal,330

Phagocytose,494497498

Pharynx,364365

déglutition,409410411

Phlébographie,255256

Phosphate,485486487488489

et équilibre acidobasique,330

inorganique, bilan,344345346347348

Phosphocréatine musculaire,568

Phosphodiesterases,25

Phospholipase

A2,21

pancréatique,420

C,1920

D,21

Phospholipides, métabolisme hépatique,424

Phosphorylation,539

oxydative,568569

Photorécepteurs,131132133

Pinocytose,4

Placenta, hormones,484

Plaisir,127

Plaque motrice,4972

Plaquettes,513514515

Plasma, composition,269

Plasmine,519

Plasminogène,519

Plasticité du système nerveux central,454647106

Pléthysmographie,255

Plèvre,363364

Plexus

choroïdes,44

myentérique, œsophage,410

sous-muqueux, œsophage,410

Plongée, adaptation,592593

PLT,voir Potentialisation à long terme

Pneumocytes alvéolaires,361362363364365366367368369370371372373374

Poids corporel, contrôle,168

Polypeptide pancréatique,470

Polyuro-polydipsie,322

Pompe

Ca²⁺ ATPase,8

cardiaque,210211212213214215216

Na⁺-K⁺ ATPase,78

Pondérostatis,584585

Pores membranaires,34

Porte, circulation,257258

Postcharge,207

Post-décharges,43

Potassium

absorption intestinale,437

apports,324

variations,326327328

bilan rénal,323324325326327328329

concentration extracellulaire et potentiel de membrane,1011

échangeable,276277

répartition dans l'organisme,323324
sorties,324
transferts extra-intracellulaires,277
Potentialisation à long terme (PLT),4647
Potentiel(s)
d'action,111213141516173839404142
canaux ioniques,15163940
musculaire,562563
myocardique,199200
nœud sinusal,200
de plaque (PPE),49
d'équilibre ionique,10
d'inversion,49
imposé,1112
de membrane,4591011121314151617
neuronal,383940
miniature (ppe),49
post-synaptiques, PPSE, PPSI, SNC,515253
de repos,91011
Précharge,205206
Préproglucagon,471
Pression(s)
artérielle,233234235
exercice musculaire,219220
mesure,244
pulmonaire et résistances vasculaires pulmonaires,379
régulation,238239240241242243
système nerveux végétatif,69
auriculaire droite et retour veineux,253254

barométrique, variations et adaptation,588589590591592593

circulation pulmonaire,379380381382383384

-débit, circulation pulmonaire,380

hydrostatique capillaire et interstitielle,272273274

intra-œsophagienne, déglutition,410

lymphatique,260

oncotique capillaire et interstitielle,272273274

osmotique,56

parois vasculaires,231

partielle des gaz respiratoires,386

de rétraction thoracopulmonaire,359360

transcapillaires dans le glomérule,291292

unités,214

vasculaires pulmonaires versus pression alvéolaire,381382

dans la vascularisation rénale,291

veineuse(s),252253

centrale,254

ventilation,378379

ventriculaires, valeurs normales,214

volume, courbe

artérielle,237

thoracopulmonaire,358359360

ventriculaire,213214215

Prise alimentaire,168169170171172173174175

thermogenèse postprandiale,546

Production de CO₂ et équilibre acidobasique,278279280

Produits de dégradation de la fibrine, dosage,520

Progestérone,480481482

Prolactine,451

Proopiomélanocortine,58447

Proprioception,102

ventilatoire,402

Prostacycline, cellules endothéliales,242523

Prostaglandines

endothélium vasculaire,523

sécrétion gastrique,415

vascularisation rénale,290*voir aussi* au nom de chaque prostaglandine

Protéases pancréatiques,419420

Protéine(s)

absorption intestinale,433434

C et S, coagulation,519

G,20

myocardiques,200

et insuline,469

kinase,22

membranaires,2

synthèse et catabolisme hépatique,425

Protéinurie,288

Prothrombinase,518

Protides

alimentaires, besoins,550

catabolisme énergétique,540

PTH,*voir* Parathormone

Puberté,482

différenciation sexuelle,179

hormones sexuelles,482

Puissance, unités,214

Pyruvate, réabsorption rénale,349

Q

Quotient respiratoire,386

R

Radiation, échanges énergétiques par,532533

Radicaux libres,525

Rampes vestibulaire et tympanique,138

Rapport ventilation/perfusion,395396

exercice musculaire,574

et hypoxémie,398

poumon normal,397398

Ration alimentaire,548549550551552

Réabsorption, tubule proximal,293294295296297

Réaction inflammatoire aiguë,494495496497498

Récepteur(s)

adrénergiques,67

alvéolaires nociceptifs (J),401

bronchiques,368369

aux corticoïdes dans le cerveau,185

couplés aux protéines G,60616263

de la GH,450

du goût,171

des hormones sexuelles dans le cerveau,178

des hormones thyroïdiennes,465

des lymphocytes,504

membranaire(s)

à l'acétylcholine,18

-enzymes, activation,22

du glucagon,471

de l'insuline,469

interaction avec le ligand,1819202122262728
myocardiques,200201
muscariniques,67
musculaires,737475767799100
des neurotransmetteurs,585960616263
nicotiniques,475967
à l'ocytocine,153
plaquettaires,513514
pulmonaires de distension,401402
somesthésiques,969899100
système nerveux végétatif,67
à la vasopressine,152153
viscéraux,99100
Recrutement des vaisseaux pulmonaires,380
Rectum, motricité,440
Recyclage médullaire rénal de solutés,306
Réflexe(s)
d'éjection de lait,155156
d'étirement myotatique,757677
d'exsufflation de Hering-Breuer,401402
d'extension croisée,78
de flexion,7778
de locomotion,79
myotatique,757677
inverse,77
paradoxal de Head,401
de posture,7879
pulmonaires,401402
du système nerveux végétatif,6571

tendineux,7576

de toux,401

Régulation

boucle de,552

pression artérielle,238239240241242243

thermique,voir Thermorégulation

Rein,267268269270271272273274275276277278279280281282283284285286287288
2892902912922932942952962972982993003013023033043053063073083093103113
1231331431531631731831932032132232332432532632732832933033133233333433
5336337338339340341342343344345346347348349350351352

Relation

force-vitesse musculaire,565

pression-débit, circulation pulmonaire,380

pression-volume

artérielle,237

respiratoire,366367376

thoracopulmonaire,366367

ventriculaire,213214

tension-longueur

muscle squelettique,564

myocarde,205206

Relaxation myocardique,208209210211

REM,111

Remplissage gastrique,418

Rendement mécanique du muscle,568

Rénine,456

Réponse immunitaire et coopération cellulaire,505506507

Reproduction,179180181182183

Résistance(s)

artériolaires afférentes et efférentes, débit de filtration glomérulaire,290291

hémodynamique artérielle,238

périphériques totales, exercice musculaire,218

vasculaires

contrôle,238239240241242243

exercice,218

pulmonaires,379380381382383384

rénales, système rénine-angiotensine,290

vascularisation rénale,287

des voies aériennes,364

Respiration,357358359360361362363364365366367368369370371372373374375376
3773783793803813823833843853863873883893903913923933943953963973983994
00401402403404405

en altitude,589590591

Restriction hydrique,319

Réticulum sarcoplasmique, récepteurs membranaires,21

Rétine,129130131132

Rétinol,130

Rétinopathie,134

Retour veineux,253254255

Rétraction du caillot,518

Rétroaction négative,545

Rétrocontrôle tubuloglomérulaire,291

Reverse T3,463464465

Rhodopsine,130

Rythme(s)

biologiques,157158159160161162163

cardiaque,202203

circadien,111

S

Sac endolymphatique,141

Saccharase isomaltase,432

Saccule,141

Salive,407408409

Sang artériel, formation,395396397398399

Sarcomère cardiaque,204205

Satiété,171172

Seconds messagers intracellulaires,17192223242526
des catécholamines,463

Secousse musculaire,563564

Sécrétine, sécrétion pancréatique,420

Secteur à haute pression, circulation,232233234235236237238239240241242243

Seins, hormones sexuelles,481

Sélectines,523

Sélection clonale, lymphocytes,503

Sels biliaires,435

Sensibilisation des récepteurs cutanés,99

Sérotonine
neurotransmetteur,56
thermorégulation,167

Seuil anaérobie,572

Sexuel, comportement,177178179180181182183

Sexuelle, différenciation,473474475

Shunt,396
hypoxémie,399
poumon normal,397

Sinus coronaire,194

Small, diagramme de,426

Sodium
absorption intestinale,437
apports,308

variations,312

bilan rénal,307308309310311312313314315316

épithélium bronchique, mouvements,371

et excrétion rénale de potassium,326

pneumocytes alvéolaires,374375

répartition dans l'organisme,307

sorties,308

Soif,175176177

hypothalamus,6364

Somatomédine C,189

Somatostatine, sécrétion gastrique,417

Somatotopie

cortex moteur,91

cortex somesthésique,105106

Somesthésie,96979899100101102103104105106107

Sommation,52

spatiale et temporelle,39

Sommeil,107108109110111112113114

Spermatogenèse,475476

Sphincter(s)

de l'anus,440

de la vessie pylorique,413

Spirogramme,358

Stades du sommeil,111112

Starling

équation de,384

loi de,213

Stéréocils,141

Stocks d'énergie,544545

gestion des,554555556

Stratégie de l'action (cortex associatifs),118

Stress,7172

Strie Z,560

Substance P,62

Suc

gastrique,413414415

pancréatique,419420

Sucres, absorption intestinale,431432

Sudation,585

Surcharge pondérale,584585

Surface

d'absorption du grêle,430

corporelle et dépense énergétique de fond,547548

Surfactant alvéolaire,361362

Surrénale,452453454455456457458

Sympathomimétiques,67

Synapses,3342

jonction neuromusculaire,4748495051

système nerveux central,35515253

système nerveux végétatif,65666768

Synchroniseurs,110111158159

Syndrome(s)

néphritique et néphrotique,273

polyuro-polydipsique,322

pyramidal,7677

Synergie d'action des ligands,27

Synthèse d'ATP,569

Système

hypothalamo-hypophysaire,445446447448449450451452
hypothalamo-hypophysaire magnocellulaire,149150151152153154155156157
immunitaire, effet du cortisol,457
limbique,102103123124125126127128
nerveux végétatif,63646566676869707172
bronches,368369370371
côlon,440
effets physiologiques,6869707172
estomac,418
grêle,438
neurotransmetteurs,656667
œsophage,410412
pancréas exocrine,420421
parasympathique,6465
réabsorption rénale de sodium,309310
sympathique,6364
vascularisation rénale,291
voies aériennes,368369370371 voir aussi au nom de chaque organe cible
nerveux central
différenciation sexuelle,177178
plasticité,454647
substances blanche et grise,42
synapses,515253 voir aussi Motricité, Somesthésie, Système nerveux végétatif
rénine-angiotensine,217456
excrétion rénale de sodium,309
et facteur atrial natriurétique,459
régulation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire,289290
tampons,278
vestibulaire,138141142143

T

T3, voir Triiodothyronine

T4, voir Tétraiodothyronine

Tact, 101

TBG, 465

TCA, voir Temps de céphaline activé

Télencéphale, 31

Température

et affinité de l'O₂ pour l'hémoglobine, 390

corporelle, voir Thermorégulation

Temps

de céphaline activé, 521

de Quick, 520 521

de saignement, 515

de transit du sang, capillaire pulmonaire, 233

exercice musculaire, 575

Tension

-longueur myocardique, courbe, 205 206

de surface alvéolaire, 361 362

surfactant, 362

Test de lyse des euglobulines de von Kaulla, 521

Testicule, 474 475 476 477 478

Testostérone, 475 476 477 478

Tétraiodothyronine, 463 464 465 466

Thalamus, 84 107 108 109 110 111

système thalamocortical diffus, 110

noyau réticulaire du thalamus (NRT), 107 108 109 110 111

Thermochimie, 542

Thermodynamique cardiaque, 208 209

Thermogenèse,166
postprandiale,546
sans frisson,546586
Thermolyse,166167
Thermorécepteurs,99
Thermorégulation,6364164165166167
Thermostat corporel,165166167
Thrombine,517518
Thrombomoduline,523
Thromboxane A2,513514
Thyroid responsive element,466
Thyroïde,463464465466
Thyronin binding protein,465
Thyroxine,463464465466
Tissu de conduction cardiaque,195196197
Tonotopie,140
Tonus
myogénique artériolaire,247
sympathique,69
t-PA,520
dosage,521
TPFI,520
Trachée,366
Transferrine,438
Transfert alvéolocapillaire de CO₂ et d'O₂,388389
Transmission transmembranaire des
informations,8910111213141516171819202122232425262728
Transport(s)
axonal,33343536
capillaires,247248

membranaires,345678

actif,678

passif,456

sanguin

de CO₂,393394395

d'O₂,389390391392393

Transporteurs d'électrons et de protons,535

Travail

cardiaque, valeur normale,214

unités,214

Triglycérides

absorption intestinale,434435

équivalences bioénergétiques,530

métabolisme hépatique,423

Triiodothyronine,463464465466

Tronc cérébral

contrôle de la ventilation,400

fonctions motrices,80818283

Tropomyosine,562

myocyte cardiaque,204205

Troponine,204

C cardiaque,205

Trou anionique,335336

Trypsine pancréatique,419420

TSH,447463

Tube

digestif, système nerveux autonome,68

séminifère,474

Tubule rénal,282283293294295296297298299300301302303304305306307

contourné distal et collecteur initial,299300

proximal,293294295296297

U

Unité(s)

fonctionnelle hépatique,422

de mesure d'énergie,530

motrice,7273

Urate, comportement rénal,350

Urée, comportement rénal,349350

Urine primitive,282285

Utérus, hormones sexuelles,481

Utricule,141

V

Vagin, hormones sexuelles,481

Vaisseaux, système nerveux autonome,68

Valeur de consigne,553

Valvules conniventes,430

Vascularisation

cérébrale,voir Cœur et vaisceaux

rénale,281285

Vasoconstriction,249250251

cutanée, lutte contre le froid,166

endothélium vasculaire,523

exercice musculaire,222

hémostase primaire,512513

hypoxique,383384

pulmonaire,383384voir aussi Résistances vasculaires

Vasodilatation,249250251

débit-dépendante,241

endothélium vasculaire,523

exercice musculaire,221

inflammation,494

métabolisme local,250

pulmonaire,382383voir aussi Résistances vasculaires

Vasomotricité

artérielle,238239240241242243

circulation pulmonaire,234

et échanges capillaires,249250251

Vasopressine,voir Hormone antidiurétique

Veille/sommeil,110111112113

Veines systémiques,251252253254255256257

Veinules,248

Vélocimétrie Doppler, veines,255

Ventilation alvéolaire,387

contrôle,400401402403

différences régionales,363

et équilibre acidobasique,280281

exercice musculaire,573574575

Vésicule(s)

biliaire, motricité,429

synaptiques,354749

Vessie, système nerveux végétatif,6869

Vibrations

adaptation aux,587588

perception,101

Vidange gastrique,418

Vieillesse,594595596

Vigilance,110111112113

Villosités

arachnoïdiennes,44

intestinales,430

Vision,129130131132133134135136

Vitamine(s)

absorption intestinale,435436

besoins alimentaires,551

D,487488

Vitesse

de conduction nerveuse,40414297

de raccourcissement maximale, muscle squelettique,565566

du sang dans les artères,237

mesure,244

VLDL,435

$V_{\max}$ myocardique,207

Voie d'Embden-Meyerhof,536537

Voie(s)

aériennes,364365366367368

auditives,140141

intrinsèque et extrinsèque de l'hémostase,518519

motrices,798093

somesthésiques,969798100103

urinaires,282

visuelles,132133134135136

Volémie, régulation rénale,308

Volorécepteurs,155

Voltage-clamp, voir Potentiel imposé

Volume(s)

d'éjection systolique

exercice musculaire,218219

valeur normale,214

expiratoire maximal seconde,252

du liquide interstitiel, augmentation,274

pulmonaires,358

de relaxation de l'ensemble poumon-paroi,359

résiduel,358

sanguin pulmonaire,233

veineux,254

ventriculaires, valeurs normales,214

W

Wolff, canal de,474

Wundt, courbe de,170171

X

Xénobiotiques, métabolisme hépatique,427428

Z

Zones de perfusion pulmonaire,382

Zymogène,517